

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 10. Juni 2014
von 11.36 Uhr bis 13.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Peters
Frau Dr. Schau

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

Frau Dr. Müller
Herr Dr. Gerards

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Prof. Dr. Hoeper

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

Herr Dr. Rasch
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 11.36 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

Herr Danzl (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Herzlichen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Einladung und die Möglichkeit, hier unsere Stellungnahme noch einmal zu begründen. Zunächst eine kurze Vorstellung meiner Person: Mein Name ist Michael Danzl; ich bin seit 2002 bei Actelion, vorerst in Österreich tätig und seit September 2006 in Deutschland für die Firma Actelion als Geschäftsführer tätig.

Für Actelion ist es heute das erste Mal, dass wir als betroffener Hersteller im Rahmen der Nutzenbewertung hier vorstellig werden und an der Anhörung teilnehmen dürfen. Deshalb möchte ich Actelion kurz vorstellen. Actelion ist ein Unternehmen, das 1997 von ehemaligen Roche-Forschern gegründet wurde. Wir sind seit 2002 mit Tracleer®, unserem wichtigsten Produkt, auf dem europäischen und auch dem deutschen Markt. Wir haben mittlerweile 2.300 Mitarbeiter weltweit und in Deutschland 70

Mitarbeiter, die für uns tätig sind. Der Sitz der deutschen Niederlassung ist in Freiburg im Breisgau. Wir arbeiten im Orphan-Drug-Bereich; auf jeden Fall sind wir da spezialisiert. Für uns ist es wichtig, den Zusatznutzen und den individuellen Nutzen für den Patienten, den Sie immer anstreben, auch tatsächlich mit den Produkten den Patienten und den Anwendern und Klinikern zur Verfügung zu stellen. Actelion ist heute hier neben mir vertreten durch Frau Jägel, die bei uns den Bereich Market Access leitet, sowie Herrn Dr. Preiss und Herrn Dr. Schneider, die maßgeblich an der Dossiererarbeitung mitgearbeitet haben.

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

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

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

In der SERAPHIN-Studie hat Macitentan als erstes Medikament eine 45-prozentige Reduktion des Risikos für das Eintreten eines solchen Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunktes gezeigt. Diese Daten wurden unabhängig davon gefunden, ob der Patient männlich oder weiblich war, unabhängig vom Alter des Patienten, unabhängig vom geografischen Ursprung, der Funktionsklasse oder der PAH-Ätiologie. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Macitentan nicht nur die Anzahl an Hospitalisationen, sondern auch die Dauer des jeweiligen Krankenhausaufenthalts reduzieren kann. Solche Daten liegen für kein einziges in der PAH zugelassenes Medikament weltweit vor.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

sind. Das vermag ich immer noch nachzuvollziehen, aber hier habe ich ein kleines Problem. Vielleicht bin ich begriffsstutzig. Sie können es mir ja erklären.

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

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

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

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

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

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

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

dukt wie Bosentan gewesen wäre, hätte man Anfang 2005 keinen Orphan-Drug-Status für dieses Medikament bekommen.

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

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

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

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

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Wenn man Bosentan und Macitentan vergleicht, dann fällt in der Fachinformation auf, dass mit Bosentan monatliche Leberwertkontrollen zwingend erforderlich sind. Das ist mit Macitentan nach der Datenlage aufgrund des geänderten Wirkmechanismus nicht mehr der Fall. Zudem haben wir beobachtet, dass das Medikament weniger anspruchsvoll ist, was Interaktionen mit anderen Medikationen betrifft, und für PAH-Patienten, die ja in der Regel eine Reihe von Komorbiditäten aufweisen und auch eine Vielzahl anderer Medikamente nehmen müssen, ist es durchaus von Vorteil, ein Medikament zu besitzen, das bei der Verabreichung hinsichtlich eines Multitablettenregimes weniger Schwierigkeiten verursacht.

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

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

Was mich bezüglich der Rekrutierung verwundert, ist, dass die Patienten doch so bereitwillig mitgemacht haben. Das erklärt sich für mich eigentlich nur durch einen Aspekt, nämlich dadurch, dass Sie diese Open-Level-Phase drangehängt haben. Damit verwässern Sie natürlich aber auch den Overall-Survival-Endpunkt für „end of study“, weil Sie den Patienten nach „end of treatment“ oder beim Errei-

chen des primären Endpunktes letztlich natürlich ermöglichen, aus der Placebo-Phase in die Macitentan-Phase überzutreten. Damit haben Sie meines Erachtens eigentlich eine gewisse Evidenzverschlechterung generiert.

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

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

Eine sehr wesentliche Frage haben Sie am Anfang erwähnt: Was ist die Berechtigung für die anderen bei der PAH zugelassenen Medikamente? Diese Frage hat sich auch die 5. Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie im letzten Jahr in Nizza gestellt. Die Ausgangslage ist einfach die, dass wir es bei der PAH mit einer aggressiv voranschreitenden und letztlich nicht heilbaren Erkrankung zu tun haben, die für einen Großteil der Patienten tödlich endet. Für sehr wenige Patienten stellt die Lungentransplantation eine valide Heilungsoption dar, die aber aufgrund der geringen Organzahl, wie gesagt, nur für sehr wenige Patienten infrage kommt. In Anbetracht der Daten, die bezüglich der zugelassenen PAH-Medikationen vorgelegt wurden, und in Anbetracht der neuen Daten von SERAPHIN hat die Weltkonferenz in Nizza beschlossen, den Behandlungsalgorithmus, der dem Arzt ein Werkzeug bezüglich der Frage in die Hand gibt, in welcher Reihenfolge welche Medikamentengruppen bei welchen Patienten einzusetzen sind, entsprechend zu modifizieren. Die Modifikation läuft darauf hinaus, dass es momentan nur zwei Medikamente gibt, die nachgewiesenermaßen direkt die Mortalität verbessern, nämlich Epoprostenol – in einer lange Zeit zurückliegenden Studie als sekundärer Endpunkt – und nun Macitentan in einer in der jüngsten Zeit beendeten Studie mit mehr als 700 Patienten mit einem primären Morbiditäts-/Mortalitätspunkt. Diese beiden Medikamente sind im Behandlungsalgorithmus farblich hervorgehoben, entsprechend gekennzeichnet und mit der höchsten verfügbaren Evidenz und Empfehlung Level 1a versehen, um dem Arzt eine Entscheidungshilfe zu geben und zu zeigen, dass es für die verfügbaren Medikamente unterschiedliche Datenlagen zu ihrer Wirksamkeit gibt und dass es nur zwei Medikamente gibt, die einen direkten Nachweis eines positiven Behandlungsverlaufs im Langzeittherapiegeschehen dargelegt haben.

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

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

Herr Ermisch: Ich möchte noch einmal kurz zu der Frage der Wahl des Vergleichsarms zurückkommen. Es drängte sich mir bei Ihren Ausführungen der Verdacht auf, dass das Problem des Vergleichsarms nicht unbedingt die Unsicherheit über die Wirksamkeit der infrage kommenden Substanzen ist, sondern die Frage, ob Sie dann in der Lage gewesen wären, eine Überlegenheit aufzuzeigen. Wenn Sie die nicht hätten aufzeigen können, dann hätten Sie ja eine Nichtunterlegenheitsstudie machen müssen. Da wiederum würde ich die Bedenken der Zulassungsbehörden verstehen können, und zwar in Bezug auf die Frage, ob die Wirksamkeit im Vergleichsarm ausreichend gesichert ist, so-

dass eine Nichtunterlegenheitsstudie für mich genügend Aussagen trifft. Wenn aber Macitentan tatsächlich so viele Vorteile bietet, dann wäre doch eine Überlegenheitsstudie gegen einen der anderen möglich gewesen, und die ist dann doch wiederum genauso aussagekräftig wie eine Überlegenheit gegenüber einem Placebo, sogar aussagekräftiger, weil selbst, wenn der Vergleichsarm nicht wirkt, der Vorteil ja erwiesen ist.

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Sie haben vollkommen recht: Das sind ganz wesentliche Überlegungen, die dabei eine Rolle gespielt haben. Nichtsdestotrotz ist die Größe des Behandlungseffekts der zu wählenden Vergleichstherapie auf einen Morbiditäts-/Mortalitätspunkt nicht bekannt. In Ermangelung dieser Daten lässt sich eine solche Studie nicht statistisch kalkulieren. Wir haben uns dennoch die Mühe gemacht, ausgehend von den präklinischen Daten und von den Daten der Phase-I- und Phase-II-Studien zu Bosentan zu überlegen, was denn ein möglicher Behandlungseffekt von Bosentan/Tracleer[®] hinsichtlich eines solchen Endpunkts wäre. Die kürzlich abgeschlossene COMPASS-II-Studie hat gezeigt, dass, wenn man Bosentan zusammen mit Sildenafil in einem solchen Langzeitstudienverlauf testet, eine 17-prozentige Reduktion des Morbiditäts-/Mortalitätsrisikos gesehen wurde. Das ist nicht signifikant. Diese 17 Prozent entsprechen genau der Performance, die wir in der SERAPHIN-Studie mit der geringeren Macitentan-Dosierung von 3 mg gesehen haben.

Wenn wir also theoretischerweise davon ausgehen würden, Bosentan hätte den Behandlungseffekt von 3 mg Macitentan, dann könnte man eine entsprechende Studie designen. Wir haben das getan und dabei festgestellt, dass mehr als 1.500 Patienten für eine solche Studie nötig gewesen wären. Bislang wurde in der PAH keine einzige Studie mit einer solch gewaltigen Patientenzahl durchgeführt. Wir dürfen nicht vergessen: Es handelt sich um eine seltene Erkrankung mit relativ eingeschränktem Patientenpool, und nicht alle verfügbaren Patienten erfüllen auch zwangsweise die Einschlusskriterien für eine solche Studie. Aus diesem Grund sind wir nach wie vor der Meinung, dass eine Head-to-Head-Direktvergleichsstudie im Moment aufgrund der vorliegenden Daten als nicht machbar angesehen werden muss und im Moment auch nicht einem wesentlichen medizinischen Bedarf zur besseren Versorgung von PAH-Patienten dienen würde.

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

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

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

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

Nur ganz kurz zur Charakterisierung, wie sich die Lebensqualität in der PAH momentan darstellt: Der SF-36 ist natürlich kein spezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität in der PAH. Er ist ein generischer Fragebogen. Das Problem in der PAH ist aber derzeit, dass kein wirklich spezifischer

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

Dann haben Sie noch die Kritikpunkte in der Dossierbewertung angesprochen. Ich werde versuchen, das jetzt erst einmal relativ kurz zu halten. Wenn Sie noch konkretere Nachfragen haben sollten, dann kann ich die gerne auch noch beantworten. Es wurden insbesondere zwei Artikel vorgelegt, ein Artikel von Gilbert et al. von 2009 und ein Artikel von Twiss von 2013. Aus unserer Sicht sind beide mit sehr großen methodischen Fragezeichen versehen, sodass wir eigentlich denken, dass sie nicht wirklich eine Aussage darüber treffen können, ob der SF-36 in der PAH geeignet ist oder nicht.

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

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

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

beiden Fragebögen, um zu dieser Aussage zu kommen, hätte eigentlich eine statistische Gegenüberstellung beider Fragebögen erfolgen müssen. – Haben Sie dazu noch Fragen?

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

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

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

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

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

Hier müssen wir – das zielt auf Ihre allererste Frage ab, Herr Hecken – die Diskrepanz bei dem Endpunkt „6-Minuten-Gehstrecke“ ansprechen. Es ist richtig: Die bisher zugelassenen Medikamente – es geht, wie gesagt, um den primären Endpunkt der 6-Minuten-Gehstrecke – führen zu einer Gehstreckenverbesserung von in der Regel 30 bis 40 m. Es gibt dabei eine gewisse Spannbreite, aber das ist das, was gesehen wurde. Aber die Patienten waren praktisch ausnahmslos therapieinaktiv, und bei diesen Patienten ist der Therapieeffekt eben immer nur von kurzer Dauer gewesen. Die Patienten waren in der Regel auch zum Zeitpunkt des Einschlusses im Stadium NYHA III oder NYHA IV. Wir haben hier eine Studie, bei der die Hälfte der Patienten im Stadium NYHA I oder NYHA II waren, und mehr als 60 Prozent der Patienten waren medikamentös vorbehandelt. Das heißt, wir wissen, dass bei diesen Patienten ein solches Delta nicht zu erreichen ist. Wenn Sie in der SERAPHIN-Studie nur die

NYHA-II-Patienten nehmen – selbst einschließlich der Patienten mit medikamentöser Vorbehandlung –, dann sind 37 m genau das, was die anderen Studien auch gezeigt haben. Das spielt aber eigentlich nur eine ganz untergeordnete Rolle. Das Entscheidende ist, dass wir seit vielen Jahren wissen – 2012 ist es letztlich wissenschaftlich belegt worden –, dass die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke, so wichtig sie als Maß für die körperliche Belastbarkeit ist, absolut nichts über die Prognose der Patienten aussagt. Das müssen wir wirklich lernen. Deswegen ist auch hier Umdenken in soweit erforderlich. Man kann also Substanzen haben, die die Gehstrecke verbessern, aber nicht die Prognose. Es gibt viele Beispiele in der Medizin dafür, dass das alles andere als günstig ist.

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Zur ersten Frage. Da liegt ein Missverständnis vor. Die statistischen Voraussetzungen der SERAPHIN-Studie sind so angelegt, dass für eine konklusive Studie ein Signifikanzniveau $< 0,01$ erreicht werden musste, also Testung im Alpha-1-Prozent-Level. Da wir in dieser Studie aber zwei Macitentan-Dosen getestet haben, ist eine entsprechende Adjustierung für Multiplizität erforderlich; das heißt, das Signifikanzniveau für den primären Endpunkt ist $p < 0,005$. Für eine positive Studie würde – das war im Protokoll von vornherein definiert – ein Alpha von 5 Prozent, also der übliche Wert, ausreichen, der adjustiert für die zwei Dosisarme in einem $p < 0,025$ münden würde. Also: Für den primären Endpunkt muss der p-Wert $< 0,005$ sein. Das ist in der SERAPHIN-Studie für die 10-mg-Dosis, die als Medikation zugelassene Dosis,

eingetreten. Für positive sekundäre Endpunkte wäre ein p von 0,025 zu unterschreiten gewesen. Ein p von 0,025 ist für den primären Endpunkt zu keinem Zeitpunkt zur Anwendung gekommen, und wir haben im Studienverlauf auch nicht in Form von Amendments die statistischen Voraussetzungen der Studie in der von Ihnen geschilderten Art und Weise abgeändert. Das wäre nicht zulässig, und das war auch nicht der Fall.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zum zweiten Teil. Die europäischen Gesellschaften für Kardiologie und Pulmologie haben mit ihren Richtlinien einen zielorientierten Behandlungsansatz für Ärzte entwickelt und geben damit ein Werk-

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

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

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

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

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

Frau Dr. Haas: Aber da machen Sie doch genau das Fass auf, wonach ich gefragt habe. 70 Prozent hatten, wie Sie gesagt haben, eine Vortherapie, meistens mit Sildenafil. Ihre Empfehlung, die Sie auf

meine Frage ausgesprochen haben, wäre ja gewesen, Sildenafil fortzuführen und dazu Macitentan zu geben. Aber als Empfehlung haben Sie das ja offenbar nicht für richtig empfunden. Insofern sind da Widersprüche ganz offensichtlich.

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

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

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

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

Frau Elixmann: Ich habe auch noch eine Frage zu den Kombinationstherapien. Es haben ja wirklich über 60 Prozent der Patienten in der Studie noch eine begleitende PAH-Therapie erhalten. Ich frage mich: Hätten diese Patienten in der Praxis wirklich schon die Kombinationstherapie erhalten, und werden sie durch die Zweier-Kombination nicht übertherapiert? Ist es andererseits nicht ein unfairer Vergleich, wenn die Patienten im Verumarm noch das Macitentan dazu erhalten haben, während die Patienten im Placeboarm sozusagen nur auf der Monotherapie mit Sildenafil verblieben sind? Könnten Sie dazu noch näher ausführen?

Herr Dr. Preiss (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Vielen Dank für die Frage. – Wir haben bei 64 Prozent aller Patienten in der Studie eine vorbestehende PAH-Therapie gehabt und in gleichem Maße in den drei Studienarmen der SERAPHIN-Studie. Die Patienten, die mit einer PAH-

spezifischen Therapie in die Studie eingeschlossen wurden, mussten für mindestens drei Monate auf einer stabilen Dosis dieser Medikation sein, um sicherzustellen, dass das Patienten sind, die aus Sicht ihres Behandlers augenscheinlich stabil eingestellt sind und sich nicht unmittelbar in einer Krankheitsprogression befinden.

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

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

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

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

Die zweite Frage bezieht sich noch einmal auf den SF-36. Sie haben gesagt – ich glaube, Herr Schneider hat vorhin darauf geantwortet –, die Studien von Gilbert und Twiss hätten methodische Probleme gehabt, aber gleichwohl aufgezeigt, dass es bezüglich des alten SF-36 Schwachpunkte gibt und dass es unter PAH einen Ceiling-Effekt geben könnte, durch den man dann vielleicht erhebliche gesundheitliche Probleme suggeriert, die gar nicht vorhanden sind. Gibt es Daten dazu, dass die

neue Version des SF-36 dahin gehend keine Probleme aufzeigt? Zumindest haben wir ja Anhaltspunkte dafür, dass der SF-36 letztendlich vielleicht krankheitsspezifische Schwachpunkte hat. Es wäre interessant zu wissen, ob das jetzt sozusagen an einzelnen Domänen aufzuhängen ist.

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

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

Wenn ich noch ganz kurz eine kleine Nachfrage zur Rechtsherzfunktion stellen darf: Wie wurde das im Rahmen der Studie operationalisiert? Das war ja ein Teil dieser anderen Verschlechterung des PH-Endpunktes, also eben der Verschlechterung der Rechtsherzfunktion. Welche Symptome wurden hinsichtlich der Verschlechterung der Rechtsherzfunktion herangezogen? Das war ja auch ein eigener UE-Punkt. War das ein Messwert, oder war das etwas anderes?

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hoepfer, bitte.

Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGK und DGP): Zuerst zur NYHA-Klasse: Sie haben absolut recht, es gibt kaum etwas Subjektiveres. Wenn Sie drei Ärzte nach der NYHA-Klasse eines Patienten fragen, dann werden Sie unter Umständen drei verschiedene Klassifikationen erhalten. Das ist das gewisse Paradox, das es gibt. Trotzdem setzen wir die NYHA-Klassifikation in Studien und im klinischen Alltag ein. Trotzdem sind die NYHA-Klasse und deren Veränderung in allen Studien, die wir haben, die mit Ab-

stand robustesten Outcome-Parameter und Prädiktoren für Tod, die wir haben. Das liegt wahrscheinlich einzig und alleine daran, dass gerade der Unterschied zwischen NYHA II und NYHA III sowie dann der Unterschied zwischen NYHA III zu NYHA IV so gravierend ist, dass sich das in Studien, die ja letztendlich verblindet durchgeführt werden – alle führen sie zwar unterschiedlich durch, aber letztlich führt sie jeder für sich konsistent durch –, am Ende immer als sehr deutlich und robust herausstellt. Es gibt letztlich keinen robusteren Parameter, was den Outcome bei diesen Patienten betrifft.

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

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

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Schneider (Actelion Pharmaceuticals Deutschland): Ich kann dazu tatsächlich nicht viel sagen. Vielleicht kann Herr Hoeper aus seiner Perspektive als Kliniker – ich weiß nicht, wie seine Kenntnisse zur Lebensqualität in der PAH sind – etwas dazu sagen. Ansonsten können wir gerne versuchen, das noch einmal zu recherchieren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 13.00 Uhr