

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Riociguat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. September 2014  
von 13.31 Uhr bis 14.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Schau  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Peters  
Herr Dr. Mundhenke

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

Herr Dr. Schneider  
Frau Jägel

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für Spezialpräparate mbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Gerards

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

Frau Orben  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.31 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens Frühe Nutzenbewertung eines Orphans, das zur Behandlung der PAH und CTEPH eingesetzt wird. Wir haben – das ist die Basis für unsere heutige mündliche Anhörung – eine Nutzenbewertung der Fachberatung Medizin des hiesigen Hauses vom 1. August 2014 vorliegen, über die wir uns etwas intensiver unterhalten sollten, unterhalten müssen. Wir haben hier im Prinzip die Feststellung, dass in beiden Indikationen der Endpunkt der 6-Minuten-Gehstrecke nur sehr knapp klinisch relevant ist, wenn man von einer Relevanzschwelle von 41 Metern ausgeht, wir finden in der Dossierbewertung den Hinweis darauf, dass es hier keine Erfassung der Hospitalisierung gegeben hat, und wir müssen uns sicherlich mit der Fragestellung auseinandersetzen, wieso es nur Placebovergleiche und keine direkt vergleichenden Studien mit anderen zur Verfügung stehenden Wirkstoffen gibt. Dann haben wir einen Hinweis der Firma Actelion, dass die Dossiereinreichung nicht fristgerecht gewesen sei, da der Wirkstoff hier vor dem 1. Mai im Vertrieb gewesen sei. Das ist ein formales Argument, auf das wir dann vielleicht noch kurz eingehen sollten.

Es sind mehrere Stellungnahmen eingegangen, die ich der guten Ordnung halber nennen möchte. Zum einen hat selbstverständlich Bayer Vital Stellung genommen, dann Actelion, dann CSL Behring, GlaxoSmithKline, Medac Gesellschaft für Spezialpräparate mbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Wir haben heute hier Frau Dr. Schau, Herrn Dr. Schwenke, Herrn Peters und Herrn Dr. Mundhenke von Bayer Vital, Herrn Dr. Schneider und Frau Jägel von Actelion, Herrn Dr. Erdmann von Medac, Herrn Dr. Gerards von GlaxoSmithKline, Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom Verband forschender Arzneimittelhersteller. Seien Sie herzlich willkommen. Wieder der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils vor Beiträgen Namen und entsendende Organisation oder Unternehmen benennen.

Meine Bitte an Bayer Vital wäre, kurz einzuführen und auf die in Rede stehenden zentralen Punkte einzugehen. Die Stellungnahmen haben wir alle gelesen. Insofern bedürfen die hier keiner erneuten Akklamation im altgriechischen Versmaß, wenngleich das sicher den kulturellen Horizont aller Personen hier bereichern könnte. Dann würden wir einfach Fragen zu den einzelnen Punkten stellen. Wer möchte beginnen? – Herr Peters, bitte schön.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Guten Tag! Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die Einladung und auch dafür, dass wir hier heute noch einmal sprechen können. Die Firma Bayer saß zwar schon einige Male hier, aber bis auf Herrn Dr. Schwenke, unseren Statistiker, in anderer Besetzung. Ich möchte Ihnen daher noch Frau Dr. Schau und Herrn Dr. Mundhenke vorstellen, beide aus der medizinischen Abteilung bei uns bei Bayer. Ich bin aus dem Bereich Market Access und in dieser Funktion auch für das Nutzendossier und die vorliegende Stellungnahme verantwortlich.

Ich würde gern in den nächsten fünf bis zehn Minuten auf die beiden Indikationen, CTEPH und PAH, für die Riociguat zugelassen ist, eingehen, Ihnen dann die aus unserer Sicht zentralen Aspekte für die Nutzenbewertung näherbringen und schließlich den Zusatznutzen aus unserer Sicht herleiten.

Zunächst zu den beiden zugelassenen Indikationen, CTEPH und PAH. Beides sind Unterformen der pulmonalen Hypertonie, der PH, und beide unterscheiden sich in ihrer Ursache. Während bei der CTEPH eine Blockade der Lungenarterie vorliegt, die im Idealfall auch operativ entfernt werden kann,

sodass eine Heilung möglich ist, ist das bei PAH nicht der Fall. Diese Blockade der Lungenarterie ist oft eine Folge der Lungenembolie. In diesem Fall ist es so, dass neu diagnostizierte Patienten zunächst einmal darauf überprüft werden, ob sie auch wirklich operabel sind oder nicht. Für nicht operable Patienten bzw. diejenigen Patienten, die nach einer Operation weiterhin CTEPH haben oder bei denen die CTEPH wiederkehrt, ist Riociguat die erste und auch die einzige zugelassene Therapie.

Bei der PAH liegen andere Ursachen für eine Erhöhung des Lungenhochdrucks vor. Diese Form der PAH gilt als nicht heilbar. Riociguat ist hier für die Unterformen idiopathische PAH, hereditäre PAH und für die bindegewebsassoziierte PAH zugelassen. Außerdem ist es die einzige zugelassene Therapie, die in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, mit einem ERA, zugelassen ist. Insofern ist Riociguat besonders relevant für diejenigen Patienten, die mit einer Monotherapie nicht ausreichend therapiert werden können bzw. die auf die bisherige Monotherapie nicht ausreichend ansprechen.

Beides sind seltene Erkrankungen. Wir haben die Zielpopulation, die im Dossier angegeben werden soll, also die im GKV-System rein theoretisch behandelbar wäre, mit knapp 3.100 für CTEPH und mit gut 2.400 für PAH angegeben. Wir sehen in den ersten Erfahrungen mit dem Präparat bei den Patienten, dass ungefähr 80 Prozent CTEPH-Patienten und ungefähr 20 Prozent PAH-Patienten sind; nur damit man die Größenordnung besser einordnen kann.

Beiden Indikationen gemein ist das Leitsymptom, nämlich eine massive Einschränkung der körperlichen Belastungsfähigkeit im Laufe der Erkrankung. Diese körperliche Belastungsfähigkeit wird in sogenannten WHO-Funktionsklassen erfasst. Das geht von WHO-Funktionsklasse I, wo keine Einschränkungen vorliegen, bis WHO-Funktionsklasse IV, wo keine körperliche Belastung ohne Beschwerden mehr möglich ist. Genau hier setzt Riociguat an, nämlich bei der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit. Es ist das erste Präparat einer neuen Wirkstoffklasse, der sogenannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase oder kurz: SGC-Stimulatoren. Es hat ausdrücklich eine Zulassung zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit. Dieser Zulassungsstatus geht auf die guten Daten bezüglich der körperlichen Belastungsfähigkeit in den beiden Zulassungsstudien zurück. Hier wurde die 6-Minuten-Gehstrecke gemessen und signifikant verbessert und auch klinisch relevant verbessert. Das möchte ich Ihnen, wenn ich auf die zentralen Aspekte für die Nutzenbewertung aus unserer Sicht eingehe, nun kurz näherbringen.

Zunächst zur Morbidität. Wir sehen, dass die Zahl der Patienten, die sich um 40 Meter oder mehr verbessert haben – Sie haben gerade schon den klinisch relevanten Schwellenwert von 40 Metern angesprochen – unter Riociguat signifikant erhöht ist. Das bedeutet also, dass die Patienten eine spürbare Verbesserung ihrer Symptomatik erfahren. Das ist natürlich insbesondere für CTEPH-Patienten sehr wichtig und ein Riesenerfolg, weil bisher keine andere Therapie – es gab diverse Versuche – es geschafft es, eine Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit in einer randomisierten kontrollierten Studie nachzuweisen. Weiterhin sehen wir die WHO-Funktionsklassen. Auch diese haben sich signifikant verbessert. Die WHO-Funktionsklassen spiegeln direkt die körperliche Einschränkung des Patienten wider. Auch beim Borg-Dyspnoe-Score zur Messung der Atemnot wurde eine Verbesserung erzielt, die klinisch relevant war. Auch die Anzahl der Patienten, die eine Verbesserung um einen Punkt oder mehr hatten – das ist der Wert, der als klinisch relevanter Schwellenwert gilt –, war signifikant erhöht. Demnach haben wir auch hier eine spürbare Linderung der Symptomatik. Im Übrigen ist dieser Endpunkt direkt nach der 6-Minuten-Gehstrecke erhoben worden. Das bedeutet, dass die Patienten nicht nur eine längere Gehstrecke in der Studie zeigten, sondern auch gleichzeitig die damit verbundene körperliche Belastung als weniger gravierend empfunden haben.

Wir sehen also beispielhaft drei Morbiditätsparameter, die im G-BA-Bericht aus unserer Sicht gar nicht wirklich kontrovers diskutiert worden sind, die, jeder für sich betrachtet, eine klinisch relevante und spürbare Verbesserung der Symptomatik bedeuten.

Zweitens sehen wir noch die Lebensqualität. Die Verbesserung der Morbidität spiegelt sich auch in der Lebensqualität wider. Hier sei beispielhaft gesagt, der EQ-5D, mit dem die Lebensqualität unter anderem erfasst worden ist, wurde in der CHEST-Studie signifikant verbessert und auch wiederum klinisch relevant verbessert. Das haben wir schon allein in der Mittelwertdifferenz, aber auch mittels Responderanalyse in der Stellungnahme nachgereicht. Auch der EQ-5D wurde im G-BA-Bericht so weit akzeptiert.

Drittens sehen wir die Sicherheit. Das Sicherheitsprofil ist unauffällig und ausgewogen. In der Gesamtschau profitieren daher die Patienten von einer Reihe von Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität, ohne dass diese positiven Effekte mit negativen Effekten bei der Sicherheit aufgewogen würden.

Das bringt mich zur Herleitung des Zusatznutzens. Die inoperablen CTEPH-Patienten bzw. die Patienten, die nach einer Operation eine weitergehende CTEPH haben oder bei denen diese wiederkehrt, haben nicht nur eine erstmalige zugelassene Therapie zur Verfügung, sondern auch gleich eine Therapie, die eine klinisch relevante Verbesserung in der Morbidität und in der Lebensqualität bringt. Für die PAH sehen wir in der PATENT-Studie signifikante und klinisch relevante Vorteile bezüglich Morbidität und Lebensqualität für den Patienten. Aus unserer Sicht rechtfertigt diese Verbesserung bezüglich Morbidität und Lebensqualität einen beträchtlichen Zusatznutzen, weil er eine spürbare Linderung der Symptomatik bedeutet.

Jetzt möchte ich gar nicht mehr weiterreden. Zunächst vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Wir stehen für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese komprimierte Einführung. – Fragen? – Bitte schön.

**Herr Rodewyk:** Sie haben vorhin gesagt, das Medikament sei ganz besonders für die Patienten, die mit anderen Substanzen nicht zurechtkommen, empfehlenswert. Sie machen aber Studien gegen Placebo, bei Patienten, bei denen man sagen kann, die sind nun sicherlich schwer krank. Wir haben heute Morgen schon darüber diskutiert, ob die Ethikkommissionen so etwas eigentlich durchgehen lassen. Warum haben Sie sich nicht gegen irgendwelche PDE-5-Hemmer, Bosentan oder sonst etwas, verglichen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Peters.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Eine sehr gute Frage. Die kann am besten unser Mediziner, Herr Dr. Mundhenke, beantworten.

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Die Diskussion, gegen wen bzw. welchen Arm wir im Prinzip testen sollten, war tatsächlich eine sehr ausgedehnte auch mit den Zulassungsbehörden. Wir haben hier einen ganz neuen Wirkmechanismus, bei dem letztendlich die Placebokontrolle vom Studiendesign her gerechtfertigt erscheint. Die Substanzen, die Sie gerade angesprochen haben, das Sildenafil, ist innerhalb des NO-Systems sicherlich beheimatet. Die Abbauewege werden darüber gehemmt, während Sie bei SGC-Stimulation eine Syntheseverbesserung haben. Das heißt, Sie haben unterschiedliche Ansatzpunkte, die dort im Prinzip greifen und bei denen Sie im Studiendesign durchaus über eine Placebokontrolle nachdenken sollten, und diese ist auch durchgeführt worden.

Die Frage: Ist die Placebokontrolle in allen Armen im Prinzip überhaupt möglich gewesen?, haben wir mit Ja beantwortet, weil Sie zwei verschiedene Untergruppen haben, die Sie in PATENT untersucht haben. Die eine ist on top, also als Add-on-Therapie zu ERAs. Da gibt es noch überhaupt keine zugelassene Indikation. Das heißt, an dieser Stelle ist eine Placebokontrolle bzw. die Frage nach dem Komparator unklar. Was wollen Sie nehmen, wenn Sie keine Kombinationstherapie haben? Wie gesagt, für den naiven Arm habe ich Ihnen das ausgeführt. In der CTEPH-Studie gibt es auch keine andere Substanz, die zugelassen worden ist. Auch da gibt es letztendlich nur Empfehlungen, Klasse II b und Expertenempfehlungen. Auch da fällt letztendlich der Komparator einer Vergleichssubstanz aus diesen Gründen aus.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Herr Rodewyk? – Nein. Eine Nachfrage. Vielleicht kann dann auch Medac etwas dazu sagen, denn Sie hatten genau an diesem Punkt angesetzt und gesagt, es gibt durchaus Wirkstoffe, zumindest in der Indikation PAH, die als Vergleich hätten dienen können statt Placebo. Herr Rodewyk, bitte.

**Herr Rodewyk:** Eine Nachfrage. Es waren also alles völlig therapienaive Patienten, die sind nie vorher mit irgendetwas anderem behandelt worden, was abgesetzt worden ist?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** In der PATENT-Studie handelt es sich zum einen um therapienaive Patienten und zum anderen um Patienten, die in der Kombination vorbehandelt waren. In der CHEST-Studie hatten wir insgesamt immer therapienaive Patienten. Es gab ganz klare Ein- und Ausschlusskriterien, wie die Vorbehandlung eines Patienten hätte sein können. Ein Patient musste, wenn er vorbehandelt war, speziell bei PAH, eine bestimmte Karenzzeit vorher einhalten, wenn er in die Studie eingeschlossen werden sollte. Das war hier ganz wichtig.

Zur Frage: Placebo ja/nein? Wir haben das, wie mein Kollege Mundhenke schon ausführlich dargestellt hat, intensiv diskutiert, auch mit den Behörden. Man muss dabei bedenken, die Protokolle sind so geschrieben, dass wir bei PATENT ein 12-wöchiges Studiendesign und bei CHEST ein 16-wöchiges Studiendesign haben, also eine relativ kurze Zeit. Es gab klare Kriterien, nach denen eingeschlossen werden konnte. Die Patienten wurden natürlich ausführlich vorher aufgeklärt, sie mussten unterschreiben, sie wurden darauf hingewiesen, es wurde darauf geachtet, falls es zu einer Verschlechterung kommen sollte, was dann zu tun wäre. Diese Maßnahmen waren ganz klar im Protokoll eingefügt, um den ethischen Aspekten Rechnung zu tragen. Hinzu kommt, dass bei der Randomisierung, wenn man speziell die PATENT-Studie nimmt, in der wir einen Arm hatten, in dem bis maximal 2,5 mg therapiert wurde, einen Arm bis maximal 1,5 mg und Placebo und das Verhältnis 4 : 2 : 1 war, insgesamt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient Placebo bekam, mit ungefähr 1 : 6 relativ gering war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Meines Erachtens hat die EMA das aber doch kritisch gesehen, weil Sie eben so auf die Gespräche mit den Zulassungsbehörden abgehoben haben, wenn man den Endpunkt der 6-Minuten-Gehstrecke wählt und da einen Placebovergleich durchführt. Das ist das, was ich aus dem EPAR entnommen habe. Letztendlich habe ich daraus entnommen, Sie hätten schon einen direkten Vergleich zumindest bei der PAH durchführen können, dass Sie vielleicht einen Placeboarm mitlaufen lassen, aber ein dritter Vergleichsarm, ein Komparatorarm, wäre auch im Blick auf die Nutzenbewertung sicherlich gut gewesen.

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Die Diskussion war sehr ausführlich. Wir haben gerade bei Therapien, die im Bereich Orphan Diseases stattfinden, immer die Frage, was aus hypothetischen Gründen und bei der Studiendurchführung möglich erscheint. Am Ende wäre ein Komparatorarm – wir haben es mit den Behörden besprochen –, der hinzugefügt worden wäre, dazu angetan gewesen, die Zahl der Patienten auf circa 2.700 zu erhöhen. Das wäre bei einer Orphan Disease – stellen Sie sich vor, schon alleine PATENT und CHEST waren über drei Jahre Durchführung mit knapp 400 bzw. 200 Patienten – ein Zeitraum gewesen, der am Ende des Tages in der Diskussion auch besprochen worden ist und dann dazu geführt hat, dass man sich doch auf das Design, das Ihnen vorliegt und das jetzt zur Diskussion steht, auch mit den Behörden geeinigt hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Auch mir geht es in meiner Frage um den Placebovergleich. Ganz verstehen kann ich es nicht. Sie haben jetzt einerseits die kurze Studienbehandlungsdauer angeführt, die es rechtfertigen würde. Wir haben an gleicher Stelle vor einigen Wochen ein Konkurrenzunternehmen hier sitzen gehabt, das gerade bei längeren Studien das Placebodesign gerechtfertigt hat, weil man Patienten nicht zumuten kann, eine vermeintlich nicht erwiesenermaßen wirksame Therapie über einen langen Zeitraum zu geben. Hier wäre gerade das Argument, zu sagen: Na ja, für zwölf Wochen ist ein Studiendesign placebokontrolliert vielleicht eher rechtfertigbar. Andererseits nicht erwiesenermaßen wirksame Therapien, wenn Sie das so bezeichnen würden, wären genauso rechtfertigbar.

Ich ziele darauf ab, dass das Dana Point Symposium das Ergebnis hatte, dass ERA, PDE-5-Inhibitoren, als damaliger Standard, noch bevor Ihre Studie gestartet hat, bezeichnet worden ist. Es liegen Empfehlungen des Dana Point Symposium vor, dass man diese beiden Substanzklassen heute bei FC-II- und FC-III-klassifizierten Patienten als Standard sieht. Deswegen frage ich mich schon, warum Sie eigentlich für diese Studie, die mindestens ein halbes Jahr, die andere ein Jahr später gestartet ist, dann trotzdem placebokontrolliert gewählt haben. Dies gilt auch im Hinblick auf die Studienergebnisse, bei denen man eher davon ausgehen muss, dass die kranken Placebopatienten den Unterschied gemacht haben. Das heißt, die, die vielleicht eine Therapie gebraucht hätten, haben eigentlich das große Delta zwischen Riociguat-behandelten Patienten und der Vergleichsgruppe ausgemacht. Aber, wie gesagt, hauptsächlich geht es mir darum, es lagen nicht von einer einschlägigen Fachgesellschaft, aber von einem Gremium, das alle paar Jahre wegen PAH zusammenkommt, zuletzt in Nizza, und Therapieempfehlungen ausspricht, Empfehlungen vor. Warum wurden diese Therapieempfehlungen, die klar vorlagen, nicht für Ihr Studiendesign berücksichtigt?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Vielleicht darf ich methodisch kurz etwas dazu sagen. Die Diskussion mit der EMA ging auch darum, dass wir bei der PAH zwei Populationen haben, einmal die Therapienaiven, für die es auch adäquate aktive Komparatoren gäbe, und die Kombinationstherapie, wo es zu ERA nichts anderes gibt. Die Frage beim Aufsetzen des Studiendesigns war: Kann man beide Gruppen in eine Studie fassen und dann über beide Gruppen einen Rückschluss auf den Behandlungseffekt ziehen, oder muss man das auftrennen? Mit der EMA wurde darüber diskutiert. Bayer hat gesagt: Wenn man die Gruppen trennen würde und einmal eine Nichtunterlegenheitsstudie zu einem aktiven Komparator für die Behandlungsnativen und auf der anderen Seite für die Kombinationstherapie eine eigene Studie gemacht hätte, wären die Studien relativ groß geworden. Man hätte einfach die Patienten nicht gehabt, um wirklich alles fassen zu können. Innerhalb des Themenbereichs seltene Erkrankungen sind wir dann mit der EMA übereingekommen, das Studiendesign mit einem Komparator zu wählen, bei dem man beide Gruppen, die Therapienaiven und die in Kombinationstherapie,

in einem primären Endpunkt zusammenfassen kann. Damit kommt man innerhalb einer Zeit mit einer Patientengruppe, die einschließbar ist, zu Ergebnissen. Herr Mundhenke hat es schon gesagt. Es hat schon so drei Jahre gedauert, die Patienten einzuschließen. Mit mehr Patienten wäre es natürlich noch entsprechend aufwendiger gewesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Zufriedenstellend, Herr Mayer, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Mayer:** Es gab auch andere Studien, die zur gleichen Zeit gestartet sind, die eine Begleittherapie erlaubt haben. Das heißt, da wurden zum Beispiel PDE-5-Inhibitoren begleitend erlaubt, teilweise bei bis zu fast 50 Prozent der Patienten. Da war vorher die Kombinationstherapie nicht im Label mit drin, obwohl es sich im Nachhinein herausgestellt hat, es gibt keinen Unterschied. Retrospektiv hat man aus der Studie Kombinationsbehandlung oder Monotherapie herausgefunden. Das heißt, Sie sprechen die prästratifizierte Kombibehandlung als intendiertes Anwendungsgebiet an im Gegensatz zu einer erlaubten Begleittherapie. Das ist für Sie der Unterschied, warum die Fallzahl bei einer Kombitherapie, die man postuliert, größer gewesen wäre, als wenn man sie als erlaubte Begleitmedikation später mit Subgruppenanalysen versucht hätte zu differenzieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Ganz genau. Letztendlich geht es darum, was das Ziel ist. Das Ziel war, für die Gesamtpopulation ein Label zu bekommen. Der Punkt ist: Wenn man erlaubte Zusatztherapien in der Studie hat, dann kann es passieren, dass man sehr unterschiedliche Therapien in den beiden Behandlungsgruppen bekommt. So haben wir das einigermaßen standardisiert halten können, sodass man wirklich einen Vergleich ziehen kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, eine Nachfrage.

**Herr Dr. Mayer:** Zum damaligen Zeitpunkt gab es nicht so viele Therapien, ich nenne Bosentan, Ambrisentan und Sildenafil. Das waren eigentlich die drei Substanzen, die empfohlen worden sind. Ein richtiges Mixture an möglichen Begleittherapien gab es meines Erachtens eigentlich nicht. Von daher zählt das Argument, es wäre ein Wust an später nicht mehr auseinanderdividierbarer Begleitmedikation gewesen, an dieser Stelle nicht unbedingt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Letztendlich ja. Es gab relativ wenige Alternativtherapien. Es ist aber immer noch so, dass in solchen Fällen häufig das Instrumentarium der Stratifizierung verwendet wird, um sicherzustellen, dass man eine Balance zwischen den beiden Behandlungsgruppen hat, was die Zusatztherapien angeht. In unserem Fall ist es so, dass wir es noch mehr standardisiert haben als mit einer Stratifizierung.

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

**Herr Dr. Eyding:** Eine kurze Nachfrage. Ich verstehe es also richtig, dass alle Patienten in dem nicht therapienaiven Teil der Gruppe ihre ERA-Therapie abgesetzt haben, als sie in die Studie aufgenommen worden sind, oder haben sie sie weiter bekommen? Das ist mir noch nicht so ganz klar. Es gibt ungefähr 50 Prozent Therapienaive und 50 Prozent Vorbehandelte. Haben die Vorbehandelten ihre Therapie abgesetzt, das heißt, waren die Placebopatienten alle wirklich unbehandelt, und die im Rio-



ciguatarm waren alle kombitherapiert, oder waren die alle nur mit einer einfachen bzw. Placebothera-  
pie behandelt?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Die Patienten in dem Kombiarm waren mit ERA vortherapiert und be-  
kamen dann sequentiell dazu Riociguat.

(Herr Dr. Eyding: Bei Placebo ist es erhalten worden?)

– Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Herr Eyding?

**Herr Dr. Eyding:** Da schließt sich eine Nachfrage an. Es kann ein sehr starker Effektmodifikator sein.  
Ich bin nicht sicher, ob es analysiert worden ist. Ich glaube, nicht. Ich glaube, die Vorbehandlung ist  
als Effektmodifikator untersucht worden. Das sind auch die gleichen Patienten, die weiterbehandelt  
worden sind. Das heißt, das ist eigentlich dasselbe. Vorbehandlung ist im Grunde genommen die  
gleiche Gruppe wie die, die eine Begleittherapie während der Studie bekommen haben? Verstehe ich  
das richtig?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Ja, genau. Wir haben untersucht, ob es da einen Effektmodifikator  
gab. Es war entweder so, dass die Placebopatienten nicht mehr behandelt wurden – therapienaiv –  
oder eben ERA weiter bekommen haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen der anderen Stellung-  
nehmer? – Bitte schön, Herr Kulig.

**Herr Dr. Kulig:** Eine Frage zur Lebensqualität bzw. zu dem Instrument der spezifischen Lebensquali-  
tät, das Sie selbst modifiziert entworfen und validiert haben. Ich bitte um eine kurze Einschätzung von  
Ihnen bezüglich der Validität des Instruments unter Berücksichtigung meiner folgenden Frage. Dieses  
Instrument haben Sie in der Studie an den Patienten selbst, mit der Sie den Therapieeffekt nachwei-  
sen wollten, validiert. Warum nicht mit einer Art Pilotstudie, selbst wenn es Orphan Drug ist? Ein Arz-  
neimittelprogramm dauert ja länger. Man hätte vielleicht schon früher mit einer Art Pilotstudie an un-  
abhängigen, an anderen Patienten starten können.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Ich gebe Ihnen recht. Ideal wäre es gewesen, wenn man schon eine Vor-  
abvalidierung gemacht hätte. Damals hat man sich aus pragmatischen Gründen anders entschieden.  
Man wollte das Präparat möglichst schnell an den Patienten bringen. In diesem Fall hat man die Vali-  
dierung gleichzeitig mit der Studie gemacht. Nicht ideal, aber wir haben nicht den Kopf in den Sand  
gesteckt, sondern versucht, das Dilemma der spezifischen Lebensqualität zu lösen und haben dieses  
Instrument vom Minnesota Questionnaire modifiziert durchgeführt. Für zukünftige Studien ist es natür-  
lich ein Vorteil, da wir das jetzt mit unserer Studie gemacht haben. Aber es ist so, wie es ist.

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

**Herr Dr. Eyding:** Ich wollte einen anderen Punkt ansprechen. Es betrifft die Validierung einer  
Schwelle, und zwar die 40-Meter-Gehstreckendifferenz. Ich kann mich nicht genau erinnern, wie ge-  
nau das validiert worden ist. Zum einen habe ich die Frage: Haben Sie das auch einmal mit anderen  
Schwellenwerten probierhalber durchgerechnet, ist das ein konsistenter Effekt über alle Schwellen, die  
man da hineinlegen kann? Man kann ja da beliebige Responderdefinitionen wählen. Die Frage, die

man vorher beantworten sollte, ist: An welcher Patientengruppe ist dieser 40-Meter-Wert ermittelt worden, und ist das irgendwie baselineabhängig? Ist also die 40-Meter-Schwelle davon abhängig, was die Patienten vorher gegangen sind, oder ist sie relativ unabhängig davon? Wie valide ist eigentlich diese Relevanzschwelle, die Sie in der Auswertung gewählt haben?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Dr. Schau.

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Die 40-Meter-Gehstrecke stammt von einer Metaanalysepublikation von Gabler. Das war, wenn ich mich richtig entsinne, eine ankerbasierte Methode; ich bin da nicht der Experte. Anhand dieser Methode hat man festgestellt, dass das eine Schwelle ist, die für die Patienten relevant ist. Das war 2009. 2012 gab es eine weitere Studie von Mathai. Das war anker- und verteilungsbasiert und damit offensichtlich robuster. Bei dieser Metaanalyse war das Ergebnis, dass die sogenannte Minimal Important Distance, also die minimale Strecke, die von Bedeutung ist, 33 Meter ist. Gut, das sind jetzt die zeitlichen Differenzen. Wir haben in der Studie – da darf ich vielleicht an Herrn Schwenke weitergeben – die 40 Meter aber in den Responderanalysen zugrunde gelegt.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Vielleicht kann ich noch ergänzen. Wir haben im Protokoll spezifiziert auch noch den Schnittpunkt 20 Meter gehabt, um auch da noch einmal zu untersuchen: Sind denn die 40 Meter wirklich relevant, und wie sieht das aus, wenn man das Ganze auf 20 Meter verkürzen würde? Denn für die sehr schwer Erkrankten sind die 40 Meter vermutlich zu weit. Wenn man einen relativ ambitionierten Grenzwert von 40 Metern auch für die Schwerkranken setzt und die beiden Behandlungsgruppen miteinander vergleicht, also Patienten unter Riociguat, die noch 40 Meter schaffen, auch wenn sie schwer krank sind, im Vergleich zu den Placebopatienten, sieht man den Effekt auch, aber auf einem etwas anderen Niveau.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Die Frage wäre die nach der Baselineabhängigkeit des Schwellenwerts gewesen. Klar ist der relative Effekt bei jemand, der 200 Meter läuft, viel größer, als wenn er am Anfang 600 Meter laufen kann. Es kann auch sein, dass die 40-Meter-Schwelle baselineabhängig ist, dann kann es aber sein, dass sie für die besonders gesunden Patienten noch zu unambitioniert ist. Die Frage wäre: Ist ein solcher absoluter Wert über alle Baselinewerte hinweg die wirklich minimal relevante Schwelle, oder verschiebt er sich mit dem Ausgangswert?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital):** Er ist sicherlich irgendwie abhängig vom Baselinewert. Das heißt, ein Gesunder wird die 40 Meter anders absolvieren können als ein Schwerkranker. Der Punkt hier ist, dass die Einschlusskriterien so gewählt waren, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, die zwischen 150 und 450 Metern laufen konnten, also im Prinzip nur Funktionsklasse II und III. Daher kann hier davon ausgegangen werden, dass die Patientenpopulation relativ homogen ist, sodass man den Schwellenwert von 40 Metern gut für diese Patientengruppe anwenden kann. Anders wäre es, wenn man wirklich Patienten hat, die bettlägerig sind und bei denen die 40 Meter völlig illusorisch sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Frage bezüglich der Nebenwirkungen. Sie haben, glaube ich, in beiden Studien die UEs nur zwei Tage nach Therapieende erhoben. Es ist ein relativ kurzer Zeitraum im Vergleich zu anderen Studien. Gab es dafür eine Rationale?

**Frau Schau (Bayer Vital):** Ja, die sind bis zwei Tage spezifisch untersucht worden. Aber es gab immer noch Nachuntersuchungen bis 30 Tage danach.

**Herr Dr. Mayer:** Die auch erhoben worden waren? Im Dossier sehe ich nur die offizielle Aussage: bis zwei Tage nach Therapieende erhoben. Sind also die Daten, die danach erhoben worden sind, genauso valide und gingen die ins Dossier ein, oder sind die nur erhoben worden?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Die sind erhoben worden. Wir haben sie jetzt hier nicht mit. Aber es ist noch weiterhin überprüft worden.

**Herr Dr. Mayer:** Vielen Dank. – Eine zweite Frage. Sie haben, glaube ich, 12-Wochen-Daten nach Ende der PATENT-Studie bezüglich Mortalität, also noch in der Extensionsphase, der Nachbeobachtungsphase, bereits publiziert. Das ist, glaube ich, alles schon sehr lange her. Gibt es bezüglich der Mortalität Daten, die aktueller sind? Die Studie ist, glaube ich, 2012 beendet worden, und entsprechend sind für die ersten Patienten mindestens zwei Jahre und für die anderen Patienten teilweise fünf Jahre vergangen, seit sie in die Studie eingetreten sind.

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Ja, Sie haben recht, da ist schon etwas Zeit ins Land gegangen. Wir haben in der Tat die Langzeitstudien Daten weiter verfolgt. Es gibt Einjahresdaten, und heute sind auf dem europäischen Kongress für Atemwege, der praktisch zeitgleich läuft, die Zweijahresdaten publiziert worden. Insgesamt kann man dazu sagen, dass die Effektivität und die Sicherheit in beiden Punkten im Verlauf der einarmigen Studie weiterhin positiv sind. Das heißt, die Gehstrecke bleibt auf dem Niveau, das die Patienten nach etwa drei Monaten erreicht haben. Diese Daten nach drei Monaten aus der Langzeitstudie haben wir noch eingereicht, und Sie kennen sie. Das heißt, die Patienten fallen nicht auf eine niedrigere Gehstrecke zurück. Von der Sicherheit sehen wir insgesamt keine Signale, dass es da irgendwelche Probleme gibt. Es gibt sogar Hinweise, dass für manche Aspekte die Signale weniger werden, in dem Sinne, dass die Patienten sich gut an die Medikation gewöhnen und weniger Probleme bezüglich Kopfschmerz oder Blutdruck haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Beggerow.

**Frau Beggerow:** Gleich eine Nachfrage zu dem, was Sie gerade gesagt haben. Haben Sie weiterhin Daten zur Mortalität erhoben bzw. Ergebnisse aus den Einjahresdaten, von denen Sie gerade gesprochen haben?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Ja, natürlich. Das ist eine wichtige Frage. Wir haben die Daten. Wir können sagen, dass 93 Prozent der Patienten zwei Jahre überlebt haben. Das gilt für beide Studienarme, natürlich als offene Studienarme betrachtet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Beggerow?

**Frau Beggerow:** Eine neue Frage. Wir haben schon viel über Studiendesign insgesamt gesprochen. Warum haben Sie sich als primären Endpunkt für die 6-Minuten-Gehstrecke entschieden? Das Dana Point Symposium war ja davor. Dort wurde insgesamt der kombinierte Endpunkt empfohlen. Warum haben Sie sich trotzdem für die 6-Minuten-Gehstrecke entschieden?

**Frau Dr. Schau (Bayer Vital):** Die Diskussion um die Endpunkte ist da, und sie wird sicherlich auch noch länger anhalten. Wir haben uns für die 6-Minuten-Gehstrecke entschieden, weil sie ein relativ einfacher, validierter und reproduzierbarer Endpunkt ist und zu dem Zeitpunkt, als die Studien begon-

nen haben, der primäre Endpunkt eigentlich der meisten Studien im Bereich der pulmonalen Hypertonie war. Natürlich wissen wir, was aktuell diskutiert wird. Aber wir sahen in den Diskussionen mit der EMA auch, dass klinische Endpunkte idealerweise einen Vorrang haben sollten. Die haben wir in den sekundären Endpunkten berücksichtigt. Wenn wir – das ist mehr in die Zukunft gesprochen – die Daten unserer Langzeitstudie sehen und gewisse Auswertungen vornehmen – das muss alles noch publiziert werden –, so ist die Diskussion über die 6-Minuten-Gehstrecke als Surrogat für die Mortalität vielleicht doch noch nicht zu Ende, weil wir doch Korrelationen sehen können. Das sind natürlich keine Daten, die wir Ihnen hier jetzt vorlegen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Eine Frage im Anschluss an diese Diskussion. Sie haben jetzt darüber berichtet, dass es Langzeitdaten über drei Jahre, natürlich im unkontrollierten Setting, gibt. Ich finde eine Studiendauer von zwölf Wochen für das Vergleichssetting eigentlich sehr kurz. Aus der Aussage, dass es Dreijahresdaten gibt, geht hervor, die Patienten werden deutlich länger behandelt. Wieso haben Sie eine so kurze Studiendauer von zwölf Wochen gewählt, und wie sollen wir bewerten können, was danach passiert, ohne dass es eine Vergleichsgruppe gibt? Es ist gut, dass es dieses unkontrollierte Setting, die Extensionsstudien gibt, aber sie sind natürlich keine Grundlage für eine richtige Nutzenbewertung. Insofern sind die 12 Wochen in der PATENT-Studie und die 16 Wochen in der CHEST-Studie sehr kurz.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mundhenke, bitte.

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Die Indikation, die wir bei Riociguat erhalten haben, ist die der Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der Funktion. Da ist der 6-Minuten-Gehtest das auch von der EMA anerkannte Verfahren, das dann über 12 und 16 Wochen auch in diesem Setting zur Anwendung kommen sollte. Das, was Sie gerade ansprechen, sind natürlich die Mortalitätsdaten. Da hatte Frau Schau schon ausgeführt, dass das im Time to Clinical Worsening als Sekundärparameter mitgelaufen ist, aber die 12 bis 16 Wochen sind sehr adäquat für die Verbesserung der Leistungsfähigkeit in der Funktionsklasse in diesem Setting.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Einen Nachkommentar dazu. Es geht auch um die Erhaltung der Leistungsfähigkeit nach den 12 Wochen, und das kann man auch nur im Vergleichssetting anständig untersuchen. Das ist, finde ich, keine adäquate Antwort darauf. Wir wissen es letztlich nicht. Wir haben zwar die Extensionsdaten, aber im Vergleichssetting haben wir es nicht. Wie sich das entwickelt hätte, ist ohne eine Vergleichsgruppe spekulativ. Insofern bleibt es für mich als Kritikpunkt bestehen, dass bei dieser Studiendauer für das, was in der Praxis passieren wird, dass diese Patienten die Substanzen länger bekommen und ihnen hoffentlich auch helfen, eigentlich keine Daten existieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchten Sie darauf replizieren, oder nehmen Sie es zur Kenntnis?

(Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital): Wir nehmen es zur Kenntnis!)

– Sie nehmen es zur Kenntnis. – Dann Herr Rasch, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich möchte nur einen kleinen Hinweis darauf geben, dass die Problematik des kombinierten Endpunkts im letzten Verfahren, bei dem es um ein vergleichbares Produkt ging, bereits

diskutiert wurde. Genau die heterogene Zusammensetzung wurde hier kritisch diskutiert. So viel als Rückblende auf das letzte Verfahren und die kritische Auseinandersetzung damit.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Auch ich habe das noch sehr gut in Erinnerung. Da war es aber noch partiell. In der Anhörung wurde teilweise gesagt, die Gehstrecke ist nicht so relevant, wenn andere Dinge, die auf klinische Verschlechterung hindeuten können, signifikant besser geworden sind. Wir haben hier jedenfalls in meiner Wahrnehmung je nach Abhängigkeit von Ergebnissen teilweise eine selektive Diskussion über das, was gerade vorliegt. Sie sagen zu Recht, dass kritisch diskutiert worden ist. Wir hatten einen hier sitzen, der gesagt hat: Na ja, Gehstrecke ist überhöht worden, und das ist heute wissenschaftlich gar nicht mehr so, und man muss den Menschen in seiner Ganzheitlichkeit und seiner Multifunktionalität betrachten. Auch Sie waren dabei. Deshalb muss man sich schon mit der Frage kritisch auseinandersetzen: Ist die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die sich jetzt in der Gehstrecke manifestiert – ich will nicht sagen: ein relevanter Punkt; selbstverständlich ist das ein relevanter Punkt –, gegenüber kombinierten Endpunkten überlegen oder gleichgewichtig, und wie sieht es mit der Hospitalisierung aus? Insofern ist es immer hübsch und lohnend, darüber zu diskutieren, weil man hier dann unterschiedliche Sichtweisen sieht. Auch in einer Stellungnahme ist es adressiert worden. Insofern knüpfen die Bänke an das an, was andere pharmazeutische Unternehmer vorgetragen haben, die sagen, einem kombinierten Endpunkt sei möglicherweise der Vorzug zu geben. Gleichwohl sage ich, die Studie war darauf getrimmt, die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit nachzuweisen. Insofern will ich das, was der eine Stellungnehmer gesagt hat, an dieser Stelle relativieren. Ich will an dieser Stelle auch sagen: Ein Stellungnehmer hat gesagt: Wieso ist das hier ein Orphan? Es gibt ja so viele. – Darüber möchte ich nicht diskutieren, weil für uns der Zulassungsstatus entscheidend ist. Es ist als Orphan zugelassen, und die Diskussion muss man dann an anderer Stelle führen.

Wir müssen uns auch noch über Patientenzahlen unterhalten. – Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich möchte es ganz kurz unterstützen. Es ist natürlich kein gradliniges Design, zwölf Wochen gegenüber Placebo mit einer doppelblinden Studie und dann Langzeitdaten ohne Sicherheitsdaten zu generieren. Das ist ein hinkendes Erhebungsinstrument; die Substanz wird lange gegeben. Wir haben nur die dezidierten Sicherheitsdaten versus irgendetwas anderes, hier nicht einmal versus Placebo. Wir haben sie gar nicht mehr, sie gehen komplett verlustig. Wenn die Wirksamkeitsdaten, wie Sie sagen, nach zwölf oder mehr Monaten noch erhalten bleiben, dann muss man das auch immer in Relation zu einem Schadpotenzial sehen, wozu wir keine Daten haben. Eine Beurteilung der Langzeittherapie ohne den Gegenpol, was es dem Patienten im Vergleich zu einer Standardtherapie oder gegenüber Placebo schadet, ist schwierig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Gegenüber Placebo erwarten Sie natürlich im Placeboarm die geringste Nebenwirkungsrate, die durch die Intervention überhaupt möglich ist. Wir übernehmen da im Prinzip die Daten in der Studie. Im offenen Arm haben Sie natürlich nicht die Möglichkeit, das gegen Placebo zu testen. Aber auch die anderen Substanzen haben ein Nebenwirkungsprofil, und das erheben wir für die aktive Substanz, das Riociguat, in der CHEST-2-Studie und in der PATENT-2-Studie weiter mit, sodass die Daten weiter in die Nutzen-Risiko-Bewertung eingehen können. Deswegen glaube ich, dass Sie die Nutzen- bzw. Risikoabschätzung für eine einzelne Substanz nicht dadurch bessern werden, indem Sie einen Komparatorarm in der weiteren Gruppe haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Eine kurze Replik. Es würden sich aber jegliche Langzeitstudien mit Erhebungen von komparativen Langzeitdaten erübrigen, wenn man sagen würde, wir erheben ja isoliert für die aktive Substanz Nebenwirkungen, und dann werden wir hoffentlich für ein vielleicht theoretisch vergleichbares Kollektiv, welches dann eine andere Substanz eingenommen hätte, schon irgendwie indirekte Vergleiche anstellen können. Es hinkt, isoliert zu sagen, wir betrachten die Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv, und sie sind erhoben.

**Herr Dr. Mundhenke (Bayer Vital):** Für die Wirksamkeit würde ich Ihnen vollkommen recht geben. Das braucht man dafür. Für die Sicherheit haben Sie im Prinzip möglicherweise eine Komparatorwirkung, aber die ist nicht diejenige, bei der Sie sagen: Das eine ist sicherer als das andere. – Das kann man wahrscheinlich indirekt machen, aber da sind im Prinzip die Wirksamkeitsdaten die entscheidenden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Noch Fragen zu diesem Komplex? – Sehe ich nicht. Dann sollten wir auf die Patientenzahlen eingehen. Da hat Bayer angeführt, dass die Patientenzahlen in der Spannweite, die angeführt worden sind, nicht die Verordnungszahlen für diese Medikamente in ihrem Einsatz in anderen Indikationen berücksichtigen. Dann ist die Nichtberücksichtigung von Off-Label-Use argumentativ ins Feld geführt worden. Deshalb gehen Sie insgesamt davon aus, dass die Patientenzahlen überschätzt sind, wenn ich es richtig sehe. Sie hatten in Ihrer Einführung, Herr Peters, schon darauf hingewiesen. Ich will das an dieser Stelle einmal herausarbeiten. Wir hatten hier eine Spannweite von 581 bis 7855. Sie haben eben von um die 2.000 gesprochen, wenn ich das so richtig sehe.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Wir haben im Dossier gut 2.400 Patienten angegeben. Wir haben eine andere Herleitung der Zahlen. Soll ich das kurz wiederholen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte, das müssen wir ja irgendwie haben.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Wir sind so vorgegangen: Die Patientenzahlen für PAH sind im Vereinigten Königreich sehr gut erfasst. Dort wird jährlich ein Audit durchgeführt. Die sind prospektiv erfasst. Diese Patientenzahlen haben wir alters- und geschlechtsadjustiert auf die GKV-Population übertragen. Der Ansatz, der im IQWiG-Bericht aufgenommen worden ist, basiert dagegen auf den Verordnungszahlen von PAH-Präparaten in Deutschland. Dann hat man versucht, über die Verordnungszahlen zurückzurechnen, wie viele Patienten wohl dahinterstehen. Unsere Argumentation dagegen war, dass wir zum einen aus Registerstudien wissen, dass PAH-Präparate auch off label eingesetzt werden, nämlich zum Beispiel in der CTEPH. Soweit das Präparat dort eingesetzt wird, würde es hier zu PAH mitgezählt werden. Das würde das natürlich überschätzen. Zum anderen sehen wir beim Wirkstoff Bosentan, dass er nicht nur für die PAH, sondern auch für die Sklerodermie im Zusammenhang mit der PAH zugelassen ist, sodass hier Potenzial für eine Überschätzung besteht. Das war der Punkt, weshalb wir denken, dass die Obergrenze, die dort angegeben ist, zu hoch ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Balg, bitte.

**Frau Balg:** Zuerst möchte ich auf Ihre Analyse eingehen. Sie haben die Daten zentrumsbasiert erhoben und haben selber ausgeführt, dass es zur Unterschätzung kommen kann, weil Patienten dabei nicht erfasst werden, die nicht zum Zentrum kommen, das heißt, die außerhalb des Zentrums diagnostiziert und auch behandelt werden. Daher lag für uns eine Unterschätzung der Patientenzahl vor.

Um auf den Off-Label-Use einzugehen: Bei der Bewertung von Macitentan, auf dem die Zahlen beruhen, war uns durchaus bewusst, dass da mehr Patienten erfasst wurden, aber andererseits wurden auch solche Patienten nicht in die Verordnungszahlen eingeschlossen, die in dem Zeitraum der Erhebung keine Medikamente erhalten haben.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Darf ich kurz nachfragen? – Da spielen Sie jetzt natürlich auf nicht diagnostizierte Patienten an, also Patienten, die zwar da sind, prävalent sind, aber auf der anderen Seite keine Therapie erhalten. Denn sobald der Patient diagnostiziert ist, zumindest gemäß Leitlinien, sollte er auch eine Therapie erhalten. Diese Patienten sollten dann auch in den Verordnungszahlen enthalten sein.

**Frau Balg:** Aus welchen Gründen die nicht erfasst wurden, wurde jetzt nicht näher beschrieben. Aufgrund der beiden Abweichungen, einmal einer Überschätzung, zum anderen einer Unterschätzung, haben wir bei Macitentan keine Korrektur vorgenommen.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Es ist trotzdem eine Abweichung um den Faktor 3 derzeit.

(Frau Balg: Das hat auch einen anderen Grund!)

Das mit dem zentrumsbasierten Erfassen in UK möchte ich kurz ausführen. Alle Zentren, die in UK PAH-Patienten behandeln, sind enthalten; sie erfassen diese Daten. Es beruht jetzt nicht auf einem Zentrum, das irgendwie hochgerechnet worden ist. Hierbei handelt es sich natürlicherweise nur um diagnostizierte Patienten. Patienten, die nicht zum Zentrum kommen, weil sie nicht diagnostiziert sind, sind natürlich nicht mit erfasst. Die stehen aber auch hier in Deutschland nicht zur Behandlung zur Verfügung. Wenn ich hier nicht diagnostizierte Patienten haben, so könnten die natürlich in der Zukunft irgendwann einmal diagnostiziert werden. Aber Status heute – wir sollten ja die Zahlen für 2014 abgeben – werden die nicht behandelt. Meiner Meinung nach kommen die auch nicht in die Zielpopulation.

**Frau Balg:** Es scheint aber auch Patienten zu geben, die als Hauptdiagnose eine andere Diagnose haben und deswegen in einem anderen Zentrum erfasst werden. So haben Sie selber argumentiert.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Möglich ist es natürlich, dass einzelne Patienten noch in anderen Zentren erfasst werden.

**Frau Balg:** Die Zahl hat man halt nicht. Da ist noch Spielraum.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eigentlich ist es sehr schlüssig. Wenn alle Patienten in bestimmten Zentren behandelt würden und alle Zentren erfasst werden, müsste man einen relativ exakten Überblick haben. Kann man abgreifen, wie viel Prozent der Patienten entweder überhaupt nicht in Zentren behandelt werden, gleichwohl entsprechend medikamentiert worden sind, oder wie viel Prozent eine andere Hauptdiagnose haben und deshalb unter einer anderen Überschrift laufen? Nur damit ich dafür ein Bauchgefühl bekomme. Man kann natürlich die eine Ungewissheit mit der anderen Ungewissheit ausgleichen und sagen: Es ist halt so, und dann machen wir einen Spread von 700 bis 8.000, und die Wahrheit wird dann wahrscheinlich irgendwo in der Mitte liegen. Ganz wichtig für die Beurteilung ist: Wie ist die großbritannische – ich verwende bewusst das Wort „großbritannisch“; solange Schottland noch dabei ist, muss man das ja zelebrieren – Versorgungssituation? Ist davon auszugehen, dass hier relativ exakte Zuordnungen zu den Zentren erfolgen? Für mich ist die entscheidende Frage: Gibt es da sehr viele Patienten, die außerhalb von Zentren oder an anderen Zentren mit anderen Hauptdiagnosen behandelt werden? Das wäre für meine Bauchvidenz wichtig. – Herr Peters.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Wir wissen natürlich nicht, wie viele Patienten nicht ins Zentrum gehen. Wenn wir das wüssten, könnten wir die einfach dazuzählen. Auf der anderen Seite wird dieses Audit in UK schon seit einigen Jahren durchgeführt. Wie gesagt, dort sind alle Zentren enthalten. Wir haben keinen Nachweis dafür, aber aus unserer Sicht ist es unwahrscheinlich, dass eine große Zahl von Patienten unter anderen Diagnosen in UK in anderen Zentren auftaucht. Auf jeden Fall sind es keine PAH-Zentren, denn diese Zentren sind alle erfasst.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Gerards.

**Herr Dr. Gerards (GlaxoSmithKline):** Ich kann dem nur beipflichten. Ich arbeite in einer Firma, die in England basiert ist. PAH ist dort eine Art meldepflichtige Erkrankung, die in definierten Zentren behandelt und auch prämediziert wird. Es gibt also kein Rezept außerhalb dieser festgelegten neun bis zehn Zentren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Das ist eine klare Aussage, die dann gerade im Miteinander der einzelnen Unternehmen besonders wertgeschätzt wird. Man erlebt das gelegentlich anders. Dies nur als kleine zynische Randbemerkung, die nichts mit dem Verfahren zu tun hat.

Zu den Kosten gab es auch verschiedene Punkte. Ein Stellungnehmer hatte gesagt, die Anrechnung der Kosten für eine wirkungsvolle Kontrarezeption zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen müsste hinein, dann: Begleiterkrankungen von PAH aus dem rheumatologischen Formenkreis, Notwendigkeit von weiterführenden Informationen zur Begleittherapie. Gibt es dazu noch irgendwelche Anmerkungen, oder haben wir das einfach so verinnerlicht und zur Kenntnis genommen? – Damit sind wir klar. Dann frage ich: Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, kritische Bemerkungen? – Bitte schön, Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Nur für das Protokoll, weil wir das Thema neben der Diskussion um den spezifischen Fragebogen nur gestreift haben. Es gab natürlich auch signifikante Vorteile beim generischen Instrument, beim EQ-5D. Wir haben die Diskussion immer wieder geführt, wie man mit diesem Instrument umgeht. In diesem Fall haben wir in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass bei der Interpretation der Skalierung dieses Instruments etwas schiefgelaufen ist. Darauf möchte ich nicht näher eingehen. Ich glaube, die Interpretationsfähigkeit dieses Instruments wird uns in den nachkommenden Verfahren in den nächsten Wochen begleiten. Nur für das Protokoll sollte zumindest erwähnt werden, dass hier signifikante Vorteile vorlagen, die nach unserer Auffassung oberhalb der relevanten Differenz liegen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann sehe ich keine Fragen mehr. Dann würde ich Bayer Vital noch die Möglichkeit geben, sofern Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen, wie Sie den Ablauf der jetzigen Anhörung würdigen. Dann könnten wir diese Anhörung beschließen. – Herr Peters.

**Herr Peters (Bayer Vital):** Vielen Dank für diese Anhörung und für die Diskussion. Es war meine erste Anhörung. Ich fand es sehr erhellend und interessant.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es war doch nicht so schlimm, oder?

**Herr Peters (Bayer Vital):** Nein, schöne Getränke, mehr als bei uns bei Bayer, leckere Kekse auch.

(Heiterkeit)



Ich möchte zum Abschluss betonen, Riociguat hat eine einzigartige Zulassung, ist also wirklich ein Solist bezüglich CTEPH, aber auch was PAH betrifft, weil es die erste und einzige Substanz ist, die in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zugelassen ist. Wir haben heute über diverse Endpunkte gar nicht gesprochen, bei denen wir aber Vorteile in den Studien gezeigt haben. Wir haben heute kaum über die WHO-Funktionsklasse gesprochen, wir haben heute gar nicht über den Borg-Dyspnoe-Score gesprochen. Auch hier – das konnten Sie dem IQWiG-Bericht schon entnehmen – liegen signifikante und auch klinisch relevante Vorteile vor. Diese Diskussion bestärkt uns eigentlich, weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen für gerechtfertigt anzusehen, da wir in der Morbidität und der Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Vorteile zeigen konnten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Wenn über verschiedene Dinge nicht gesprochen worden ist, dann deshalb, weil wir die Fragestellungen, die sich uns gestellt haben, in den schriftlichen Stellungnahmen als beantwortet angesehen haben. Herzlichen Dank für Ihre Ausführungen, für Ihre Anwesenheit, danke, dass Sie da waren. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 14.34 Uhr