

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Selexipag

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Oktober 2016
von 12.54 Uhr bis 14.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Danzl
Herr Dr. Daskos
Frau Jägel
Herr Dr. Schneider

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

Herr Dr. Dintsios
Frau Dr. Schau

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

Herr Dr. Gerards
Herr Dr. Harms

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

Frau Smolka

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Schmid

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-
forschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Rosenkranz

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beginn der Anhörung: 12.54 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Uptravi. Der heutigen mündlichen Anhörung liegt die IQWiG-Dossierbewertung vom 12. September 2016 zugrunde, die Ihnen allen hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Stellung genommen, dann MSD SHARP & DOHME, weiter Bayer Vital, dann GlaxoSmithKline, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müsste zum einen Herr Danzl anwesend sein – ja –, dann Herr Dr. Daskos – ja –, dann Frau Jägel – ja –, dann Herr Dr. Schneider – er ist auch da –, dann für Bayer Vital Herr Dr. Dintsios – ihn haben wir gesehen, jawohl –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Rosenkranz – jawohl –, dann für GSK Herr Dr. Gerards – ja – und Herr Dr. Harms – ja –, dann für MSD Frau Schmid – ja – und Frau Smolka – ja – sowie Herr Rasch für den vfa. Wenn ich es richtig sehe, sind alle aufgerufen, die hinten Platz genommen haben.

Wir würden wie üblich mit einer kurzen einführenden Stellungnahme, mit einem Statement des pharmazeutischen Unternehmers beginnen. Wir haben es hier mit der Situation zu tun, dass der Wirkstoff zunächst eine Orphanzulassung hatte, die dann zurückgegeben wurde. Deshalb wurde ursprünglich auch keine zVT bestimmt. Jetzt ist eben eine zVT Gegenstand des Verfahrens. Wir haben zur Nutzenbewertung eine Placebostudie vorliegen, die eben in ihren Aussagen und in ihrer Aussagekraft sicherlich heute diskutiert werden soll und diskutiert werden muss. Für uns ist heute aus meiner Sicht jedenfalls wichtig, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt worden ist. Da sind wir dann auch bei der Placebostudie: Ist es angemessen, in dieser Patientenpopulation keine Behandlung vorzusehen?

Dann geht es um den Stellenwert von Uptravi im Anwendungsgebiet, der sicherlich diskutiert werden muss – dazu hat die Fachgesellschaft umfänglich Stellung genommen –, und ferner um die Fragestellung, ob in naher Zukunft vergleichende Studien in dieser Therapiesituation geplant sind. Aber das sind nur so zwei, drei Gedankensplitter, die auf alle Fälle dann angesprochen werden sollten.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb benutzen Sie bitte das Mikrofon und nennen Ihren Namen und das entsendende Unternehmen bzw. die Institution. Aber das kennen Sie ja alles. Wer möchte mit der Einführung beginnen? – Herr Danzl, bitte schön.

Herr Danzl (Actelion): Schönen guten Nachmittag! Herzlichen Dank für die kurze und prägnante Einführung, Herr Hecken. – Mein Name ist Michael Danzl. Ich bin Geschäftsführer von Actelion hier in Deutschland. Mit mir sind heute Frau Jägel – sie leitet den Bereich Market Access –, Herr Dr. Daskos, unser Medical Director, sowie Herr Schneider hier, die maßgeblich am Dossier mitgearbeitet haben. Wie besprochen, diskutieren wir heute die IQWiG-Bewertung zum Produkt Selexipag, das mit der

GRIPHON-Studie die Datenlage und die Zulassung erhalten hat und seit Juni 2016 auch hier in Deutschland den behandelnden Ärzten und den Patienten zur Verfügung gestellt wird. Ich möchte ganz zu Anfang unsere Enttäuschung darüber zum Ausdruck bringen, dass einem neuartigen und innovativen Medikament wie dem Selexipag aus methodischen Gründen vom IQWiG kein Zusatznutzen anerkannt wird.

Selexipag wurde mit dem Ziel entwickelt, ein orales Prostanoid für die betroffenen Patientinnen und Patienten zur Verfügung zu stellen. Die bisherigen Applikationen waren dementsprechend aufwendig und haben auch sehr stark in die Lebensqualität der Patienten Eingriff genommen. Hier wollte Actelion als führendes Unternehmen im Bereich Lungenhochdruck neue Wege gehen. Wir sind jetzt zweierlei Wege gegangen, auf der einen Seite mit der Entwicklung des oralen Prostanoids und auf der anderen Seite auch mit einer „Meilensteinstudie“, wie es so schön heißt, mit der GRIPHON-Studie, bei der mehr als 1.100 Patienten mit diesem seltenen Krankheitsbild weltweit eingeschlossen wurden.

Unser wesentlicher Aspekt bei der Beurteilung dieser Studie ist die Tatsache, die Sie auch angesprochen haben, dass es hier erstmalig bei Patienten auf eine bestehende Vortherapie mit spezifischen Medikamenten, seien es Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder PDE-5-Hemmer, eingesetzt wurde und dadurch den Effekt zeigen konnte. Ein wesentlicher Punkt dabei ist, dass 80 Prozent dieser eingeschlossenen Patienten auch diese Basistherapie erhielten und nicht etwa nicht behandelt wurden; dies nur als kurzes Statement dazu.

Gerade im deutschen Versorgungskontext ist es meines Erachtens wichtig zu berücksichtigen, dass alle Patienten, die in Deutschland in diese Studie eingeschlossen wurden, eine Basismedikation erhielten. Sie erhielten alle entweder einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder einen PDE-5-Hemmer oder auch beides. Das heißt, keinem Patienten in Deutschland wurde irgendetwas vorenthalten. Darum geht es auch im Anwendungsgebiet für Selexipag. So, wie wir es verstehen, ist es als Kombinationsprodukt bei diesen Patienten mit vorbestehender ERA- und/oder PDE-5-Basistherapie zu sehen.

Ich würde jetzt gern unseren medizinischen Direktor, Herrn Daskos, bitten, dass er einen kurzen Überblick über die GRIPHON-Studie gibt, weil ich das für wichtig für das Verständnis halte.

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

Herr Dr. Daskos (Actelion): Vielen Dank. – Kurze Vorstellung zu meiner Person: Ich bin Mediziner, Pneumologe, ausgebildet in der Pneumologie und seit etwas mehr als einem Jahr bei Actelion als Medical Director tätig.

PAH ist bekanntlich eine progrediente und schlussendlich eine tödliche Erkrankung. Das wissen wir alle in Anbetracht bekannter Überlebensstatistiken. Die Erkenntnisse, die wir aus Registern haben, zeigen, dass PAH mit einer Krebs- oder Aids-Erkrankung gleichwertig eingestuft werden könnte, was die Wichtigkeit und den Schweregrad der Krankheit angeht. In der Therapie dieser Erkrankung hatten wir bisher hauptsächlich Medikamente aus zwei Signalwegen, und zwar, wie Herr Danzl gesagt hat, NO und ERA. Der dritte uns zur Verfügung stehende Signalweg, das heißt, der Signalweg der Prostacyclin-Medikamente, ist aufgrund von Nebenwirkungen sowie einer sehr aufwendigen und mit Komplikationen behafteten Darreichungsform sehr unterrepräsentiert – vor allem in Deutschland, aber auch weltweit – und wird nur in präfinalen Stadien der Krankheit eingesetzt.

Deswegen wurde Selexipag auch entwickelt, um eben diesen medizinischen Bedarf abzudecken und den Prostacyclin-Signalweg den Ärzten und Patienten überhaupt zugänglich und ihn, wenn möglich, sogar in früheren Krankheitsstadien verfügbar zu machen. In diesem Sinne ist Selexipag ein neuartiges Medikament, ein innovatives Produkt. Es ist ein nicht-prostanoides Medikament; es ist also nicht die gleiche Wirkstoffsubstanz wie in Prostanoid. Es ist jedoch ein speziell dafür entwickelter selektiver Agonist zum IP-Rezeptor, der aufgrund der biologischen und pharmakologischen Eigenschaften oral

verfügbar ist. Das ist das erste Mal, dass in Deutschland ein solches Medikament überhaupt eine Zulassung bekommen hat.

Selexipag wurde, wie gesagt und wie Sie ganz genau wissen, in der bislang größten zu PAH durchgeführten, ereignisgesteuerten Langzeitzulassungsstudie bewertet; dies ist die GRIPHON-Studie. Wie wir alle wissen, wurden 1.156 Patienten aus 39 Ländern aus 181 Zentren eingeschlossen; das ist schon ein Ereignis, eine Langzeitzulassungsstudie für die PAH. In der GRIPHON-Studie wurde Selexipag als eine Zusatztherapie in Kombination mit einer vorhandenen Therapie getestet. Es wurde schon gesagt: 80 Prozent der Patienten, also vier von fünf Patienten, hatten eine vorbestehende Basistherapie. Insgesamt ein Drittel der Patienten waren weltweit in einer Doppeltherapie. 32,5 Prozent aller Patienten wurden in der Langzeitanwendung getestet. Die mediane Exposition mit Selexipag betrug 70 Wochen, das heißt, etwas mehr als ein Jahr, und die längste Expositionsdauer belief sich auf bis zu 4,2 Jahre. Gleichzeitig ergab sich mit 334 Patienten die größte je studierte Gruppe von CTD-Patienten. Somit setzt GRIPHON neue Standards in der klinischen Forschung für PAH-Therapien. Eine solch große Studie gab es bisher überhaupt nicht.

Es gab einen Kombinationsendpunkt aus Mortalität und Morbiditätskomponenten, der zusammen mit den Experten in zwei Weltsymposien entwickelt worden ist und der den Anforderungen in der heutigen Entwicklung und Forschung für PAH genügt, also einen kombinierten Endpunkt. Er hatte auch die größte Evidenzbasis der Experten.

Das Hauptergebnis dieser Studie war eine 40-prozentige relative Risikoreduktion um den kombinierten primären Endpunkt. Diese relative Risikoreduktion ergab sich hauptsächlich aus der Morbiditätskomponente, das heißt, aus der Komponente der Hospitalisationen und der Krankheitsprogression. Dieses hochsignifikante und patientenrelevante Ergebnis war konsistent in allen vordefinierten Endgruppen, also unabhängig von Alter, Geschlecht, PAH-Ätiologie, geografischer Region, Funktionsklasse oder vorbestehender Therapie.

Jeder Patient in dieser Studie konnte in einer Titrationsphase, die zwölf Wochen gedauert hat, seine individuelle Erhaltungsdosis aus einer Dosispalette von 200 bis 1.600 Mikrogramm, zweimal täglich, erreichen. Zu diesem Zweck wurde die Dosis von 200 Mikrogramm – das war die Anfangsdosis – in wöchentlichen Schritten um jeweils 200 Mikrogramm erhöht, bis der Patient seine jeweils optimierte, individuelle Dosis erreichen konnte.

Zur Sicherheit des Medikaments. Die Verträglichkeit und die Sicherheit von Selexipag waren konsistent und entsprechen den bekannten Werten aus anderen Prostacyclin-Medikamentprofilen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren, nicht überraschend, Kopfweh, Diarrhoe und Erbrechen, genauso wie bei den anderen Medikamenten, die in den Prostacyclin-Signalweg eingehen. Insgesamt wurde die Verträglichkeit und Sicherheit von Selexipag als positiv eingestuft.

Das Indikationsgewicht, das sich daraus ableitet oder abzeichnet und auch von Experten vorgeschlagen wird, ist die Nutzung aufgrund der einfachen Darreichungsform als frühere Kombination bei stabilen Patienten möglichst auf einer Vortherapie, auf einer Basistherapie mit zwei anderen PAH-spezifischen Medikamenten. Selexipag ist keineswegs eine Ersatztherapie für parenterale Prostanoiden, die hauptsächlich in Funktionsklasse IV eingesetzt werden. Es ist weder eine Monotherapie noch eine First-Line-Therapie; es ist also immer eine Add-on-Therapie, und dies sicherlicher in Deutschland.

Zusammenfassend würde ich sagen: Selexipag bietet sich als erstes orales, in Deutschland zugelassenes, auf dem Prostacyclin-Signalweg wirkendes Medikament an. Es ist eine Therapieoption zur Langzeitbehandlung der PAH mit einer einfachen Darreichungsform, sicherlich einfacher als bei anderen Prostanoiden, mit demonstrierter Langzeitevidenz, sogar in der Kombination mit anderen Basistherapien.

Damit möchte ich abschließen. Ich stehe Ihnen gerne zur Verfügung, sollten weitere Fragen zum Studiendesign oder zu den Daten der Studie von Interesse sein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Geht es noch weiter? – Das war es, okay. Herzlichen Dank für diese Einführung. – Als Erstes Frau Dr. Wieseler. – Bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Noch einmal zu der Studie: Ich möchte auf Ihre Interpretation des Zulassungsgebietes zurückkommen. Also, Ihre Argumentation für die Nutzung dieser Studie basiert ganz wesentlich darauf, dass Sie sagen, Selexipag ist erst zugelassen, nachdem sowohl ERA als auch PDE-5-Inhibitoren ausgeschöpft sind. Es ist also im Grunde genommen eine Therapieoption, nachdem die Kombination unzureichend ist. Das lese ich überhaupt nicht aus dem Anwendungsgebiet heraus. Da steht nämlich, dass das Präparat als Kombinationstherapie bei Patienten zugelassen ist, deren Erkrankung mit einer ERA und/oder einem PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist. Dieses Zulassungsgebiet kann ich auch aus Ihrer Studie vollkommen nachvollziehen, weil Sie nämlich einen hohen Anteil von Patienten mit Monotherapien in dieser Studie hatten. Vielleicht könnten Sie noch einmal erläutern, wie Sie aus diesem Indikationsgebiet ableiten, dass das Präparat ausschließlich bei Patienten zugelassen ist, für die eine Therapie mit ERA und PDE-5-Inhibitoren ausgeschöpft ist.

Herr Danzl (Actelion): Herzlichen Dank. Dann habe ich mich oder haben wir uns wahrscheinlich missverständlich ausgedrückt, weil ich auch in meiner Einleitung gesagt habe: Es kann in Doppelkombination und/oder der beiden, ERAs und PDE-5-Inhibitoren, eingesetzt werden.

Frau Dr. Wieseler: Okay. Dann verstehe ich, dass Sie das jetzt anders darstellen, als Sie das im Dossier und in Ihrer Stellungnahme getan haben.

Herr Danzl (Actelion): Nein, in der Stellungnahme, soweit ich sie kenne, stehen genau diese Anwendungsfelder. Aber ich kann gerne weitergeben an Herrn – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte eine Wortmeldung von Herrn Professor Rosenkranz; da kann ich auch an die Stellungnahme anknüpfen, die Sie abgegeben haben. Sie haben gesagt, ohne jetzt auf den Zulassungsstatus einzugehen, dass Selexipag aktuell in der Erstlinientherapie der PAH keine Rolle spielt. Sie schreiben, dass die derzeit empfohlene First-Line-Therapie bei typischer PAH entweder ERA oder dies plus PDE-5-Inhibitoren sei. Sie sagen deshalb, dass die GRIPHON-Studie mit Placebovergleich sehr wohl geeignet sei, einen Zusatznutzen zu generieren, weil eben hier speziell der Kontext – das war ja auch Gegenstand Ihrer Einführung – mit der Vortherapie mit ERA oder PDE-5-Inhibitoren gesehen werden müsse. Sie weisen des Weiteren darauf hin, indem Sie sagen, es gebe in der Praxis einen großen Unterschied einer oralen Therapie gegenüber einer inhalativen, subkutanen oder intravenösen Therapie, und Sie sagen als Letztes, dass wir hier eben die einzige Substanz haben, für die sich ein positiver Effekt im Langzeitverlauf der Erkrankung bei Patienten nachweisen lässt, die bereits mit der ERA- oder PDE-5-Inhibitoren-Kombination vorbehandelt worden seien, also ein Alleinstellungsmerkmal vorliege. Das betrifft diesen Komplex Zulassungsstatus auf der einen Seite und Versorgungspraxis auf der anderen Seite, und das müssen wir jetzt ein wenig auseinandernehmen, weil das eben ganz wichtig ist. – Bitte schön, Herr Professor Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich bin hier als Repräsentant der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und bin auch Vice Chair der Working Group bei der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie.

Ich möchte hier aus klinischer Sicht Stellung nehmen. Wir haben seitens der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie eine Stellungnahme abgegeben. Sie haben gerade die Key-Punkte daraus zitiert. Meines Erachtens müssen wir hierbei den Zulassungsstatus für Europa auf der einen Seite und die Behandlungssituation dieser ja schwerkranken Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie in Deutschland auseinanderhalten. Der erste wichtige Punkt, den man hier ansprechen muss, ist, dass wir zugeben müssen, immer wieder einmal diagnostische Schwierigkeiten zu haben, um diese relativ selte-

ne Erkrankung eindeutig zu diagnostizieren. Das hängt mit methodischen Schwierigkeiten und auch mit Definitionslücken zusammen, wenn man ehrlich ist.

Aus diesem Grunde haben wir hier den neuen Begriff der typischen versus atypischen PAH ins Spiel gebracht. Warum? Weil wir nicht möchten, dass ältere Patienten, die eine fragwürdige Diagnose haben, die anhand der Rechtsherzkatheteruntersuchungen möglicherweise eine präkapilläre pulmonale Hypertonie aufweisen, die aber in Wahrheit Folge einer diastolischen Funktionsstörung sein kann, unkritisch behandelt werden. Insofern kommt es hier schon aufs Kleingedruckte an, und diese Unterteilung „typisch versus atypisch“ ist aus unserer Sicht wichtig, damit diejenigen Patienten, die tatsächlich diese Erkrankung haben und für die wir auch die wissenschaftliche Evidenz haben, behandelt werden können. Das ist Punkt eins.

Punkt zwei bezieht sich auf den Zulassungsstatus, auf das Studiendesign und die Interpretation der Studiendaten. Aus meiner Sicht müssen die europäischen Leitlinien dem Zulassungsstatus und auch der Verfügbarkeit der verschiedenen PAH-Medikamente in unterschiedlichen europäischen Ländern gerecht werden. Das tun sie auch.

Jetzt reden wir über Deutschland. Hier sind die entsprechenden Substanzen a) zugelassen und b) verfügbar. Wie ist die Behandlungssituation in Deutschland? Die empfohlene Therapie in den europäischen Leitlinien – das hat die gerade stattgefundene Kölner Konsensus-Konferenz noch einmal explizit für Deutschland bestätigt – ist aufgrund der vorhandenen Evidenzlage die empfohlene First-Line-Therapie, wenn man so will, ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist plus ein PDE-5-Hemmer oder ein sGC-Stimulator. Das sollten wir den Patienten viel mehr verschreiben, weil wir eine wissenschaftliche Evidenz haben, zumindest für diejenigen Patienten, die eine typische PAH aufweisen. So waren sie nämlich in den Studien genau definiert. Wenn wir jetzt über Selexipag reden, dann kommt das aus unserer Sicht in zweiter Linie für diejenigen Patienten in Betracht, die schon eine Kombinationstherapie sozusagen an Bord hatten.

Sie sprachen inhalatives Iloprost als Vergleichstherapie an. Das halten wir aus verschiedenen Gründen für nicht geeignet. Zum Ersten kann man nicht erwarten, dass eine randomisierte kontrollierte Studie mit einem inhalativen Medikament gemacht wird; das ist ja schon aufgrund der Verblindung gar nicht praktikabel. Zum Zweiten muss man sagen, dass wir für inhalatives Iloprost auf Basis einer zusätzlichen Therapie, zusätzlich zu einer vorbestehenden Kombinationstherapie, überhaupt keine Daten haben – das Gleiche gilt im Übrigen auch für parenterale Prostanoiden, die ja auch noch eine Rolle spielen könnten –, sodass es aus unserer Sicht richtig war, die Studie so zu konzipieren, dass gegen Placebo getestet wird. Auch die Studie, eine internationale Multicenterstudie, muss der verschiedenen Verfügbarkeit der PAH-Medikamente in unterschiedlichen Teilen der Welt gerecht werden. Insofern war es richtig und korrekt, hier sowohl therapienaive Patienten als auch vorbehandelte Patienten zuzulassen.

Jetzt zur Studieninterpretation für Deutschland: So, wie das eben schon zur Sprache kam, ist eigentlich die Subgruppe aus der GRIPHON-Studie, die Gruppe von Patienten, die bereits genau diese Kombinationstherapie an Bord hatten, als sie in die Studie eingetreten sind, die entscheidende. Wenn wir uns dann das Studienergebnis dieser Patienten angucken, dann sehen wir hier sehr wohl einen Zusatznutzen speziell auch in dieser Subgruppe von vorbehandelten Patienten, die bereits eine duale Kombinationstherapie hatten, sodass wir der Meinung sind, Selexipag hat keinen Stellenwert in der First-Line-Therapie in Deutschland, weil wir eine überwältigende Evidenz für eine Überlegenheit der genannten Kombinationstherapien haben. Selexipag hat sehr wohl einen bedeutenden Nutzen als zusätzliche Therapie bei denjenigen Patienten, die unter der Kombinationstherapie ein intermediäres Risiko aufweisen. Hierauf will ich auch noch eingehen.

Die Risikostratifizierung dieser Patienten ist neu in den Leitlinien, und dieses Risiko richtet sich nach der zu erwartenden Einjahressterblichkeit. Die grüne Zone heißt „kleiner 5 Prozent“, das intermediäre Risiko heißt „erwartete Einjahressterblichkeit 5 bis 10 Prozent“, und die rote Gruppe heißt „größer

10 Prozent“. Das macht auch noch einmal die Bedeutung und die Schwere der Erkrankung als solche klar. Aus unserer Sicht ist es nicht gerechtfertigt, Patienten, die unter einer oralen, dualen Kombinationstherapie im intermediären Risikobereich sind, hier nicht weiterführend zu behandeln. Ich will es aber noch einmal sagen: Das sind ausgewählte Patienten. Wir reden zum einen über typische PAH – das schließt die älteren Patienten mit Begleiterkrankungen wie Linksherzerkrankungen aus –, und wir reden zum anderen über Patienten, die unter einer Kombinationstherapie im intermediären Risikobereich sind. – Ich glaube, das sind aus unserer Sicht die wesentlichen Knackpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich würde gerne noch einmal auf die Studie zurückkommen. Sie haben bereits beschrieben, in dieser Studie sind Patienten mit allen möglichen Arten von Vorbehandlungen eingeschlossen. Sie haben therapienaive Patienten, etwa 20 Prozent, Sie haben Patienten, die mit einer Monotherapie mit ERA behandelt sind, etwa 15 Prozent; etwa 33 Prozent der Patienten bekamen PDE-5-Inhibitor-Monotherapie, und es gab 30 Prozent Patienten mit Kombitherapie.

Diese Patienten sind alle behandlungsbedürftig, davon gehe ich aus, sonst hätten Sie ja kein Selexipag gegeben. In dieser Therapiesituation erweitern Sie in dieser Population, in der Selexipag-Gruppe, die Therapie um Selexipag. In der Vergleichsgruppe erweitern Sie die Therapie nicht; Sie geben ein Placebo. Das entspricht nicht der Fragestellung, die wir hier haben. Vielmehr ist unsere Fragestellung: Wie verhält sich die Erweiterung der Therapie mit Selexipag im Vergleich zu der Erweiterung der Therapie mit anderen Therapieoptionen, die in den Situationen, die ich beschrieben habe, zur Verfügung stehen? Der G-BA hat dafür ja die patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Das heißt, in all diesen unterschiedlichen Therapiesituationen ist es notwendig und meines Erachtens auch möglich – über das Studiendesign können wir gerne gleich noch einmal diskutieren –, den Patienten ebenfalls eine zusätzliche Therapieoption zu geben. Das passiert in der Studie nicht. Deshalb ist das eine placebokontrollierte Studie, die keine Aussage zum Zusatznutzen macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Rosenkranz, bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Vielleicht kann ich dazu noch einmal direkt Stellung nehmen. Deswegen haben wir in unserer Stellungnahme auch noch einmal auf die Versorgungssituation in Deutschland hingewiesen. Ich glaube, man kann es so zusammenfassen, dass wir letzten Endes in der Behandlung dieser schwerkranken Patienten ein Stufenkonzept haben. Ich spreche nun einmal als Behandler, als jemand, der jetzt eine Therapieentscheidung treffen muss. Wenn ich hier lese, „patientenindividuelle optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“, dann frage ich mich: Was soll das für den Patienten und für den Behandler nun konkret heißen? Was soll ich denn verschreiben?

Deswegen weise ich noch einmal darauf hin: Die gesetzte First-Line-Therapie für Deutschland ist die eben genannte Kombinationstherapie aus Endothelin-Rezeptor-Antagonisten plus PDE-5-Hemmer. Das ist gesetzt.

Im nächsten Eskalationsschritt der Kombinationstherapie stellt sich dann für den einzelnen Patienten oder die Patientin die Frage: Reicht das, oder muss ich weiter eskalieren? Die entsprechende Subgruppe aus der GRIPHON-Studie ist aus meiner Sicht die entscheidende Gruppe, und hierbei ist es aus meiner Sicht absolut gerechtfertigt, eben gegen Placebo zu testen, weil wir wissen wollen, ob bei diesen vorbehandelten Patienten, wenn ich diese Substanz gebe, im Vergleich zu Placebo ein zusätzlicher Nutzen besteht, und genau das zeigt die Studie aus meiner Sicht. Wenn man sich die End-

zahlen und das Ergebnis dieser Subgruppe im Vergleich zur Gesamtstudie anschaut, dann erkennt man, dass hier exakt das gleiche Ergebnis herauskommt wie in der Gesamtstudie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Wieseler; dann Frau Wenzel-Seifert.

Für mich würde sich folgende Frage stellen. Wenn ich das eben richtig mitbekommen habe, waren es etwa 33 Prozent, die eben in dieser Kombinationstherapie, mit der als First-Line ausgereizten Therapieoption, behandelt wurden. Da würde mich interessieren, ob sie in der Studie dann in irgendeiner Form auch extrahiert wurden und betrachtet wurden. – Aber jetzt sind Frau Wieseler und dann Frau Wenzel-Seifert an der Reihe, und dann würden wir noch einmal zur Beantwortung gehen.

Frau Dr. Wieseler: Ich will tatsächlich gern noch einmal auf diese Gruppe zurückkommen, die mit einer Kombinationstherapie behandelt ist und die ja trotzdem behandlungsbedürftig ist. Ja? – Ja, wenn sie nicht behandlungsbedürftig ist, dann braucht sie auch kein Selexipag zu bekommen, denke ich.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich will es einmal so sagen: Wenn wir jetzt einmal 10, 15 Jahre zurückblicken, so verstarben diese Patienten in jungen Jahren. Ohne Therapie war das mittlere Überleben nach Registerdaten 2,8 Jahre. Über eine solch schwerwiegende Erkrankung reden wir jetzt. In den letzten zehn, 15 Jahren haben wir Gott sei Dank eine Menge neuer Medikamente bekommen, die es uns jetzt ermöglichen, diese Patienten eben doch ganz effektiv zu behandeln.

Wenn wir uns in den klinischen Studien die Kaplan-Meier-Kurven angucken, dann ist da trotzdem noch viel Luft nach oben. Verstehen Sie mich nicht falsch: Ich will mich hier kritisch äußern. Wir wollen diese Substanzen keineswegs unkritisch einsetzen; deswegen gibt es die Unterscheidung „typisch versus atypisch“. Dennoch stellt sich die Frage: Können wir in dieser Situation den Patienten helfen, ja oder nein? Das zeigt diese Studie für diese Subgruppe eindeutig; daran gibt es überhaupt nichts zu deuteln.

Ein Drittel der Population hatte diese Kombinationstherapie, und ich glaube, dass das für Deutschland die entscheidende Subgruppe ist, wenn man die Versorgungssituation, den Zulassungsstatus in Deutschland, zugrunde legt. Wir wollen denjenigen schwerkranken Patienten, die hier betroffen sind, helfen, aber eben einer ausgewählten Gruppe. Darauf möchte ich hinweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, noch einmal eine Nachfrage; dann der pU, dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wieseler: Das habe ich verstanden, Herr Rosenkranz. Die Frage, die sich hier stellt, ist trotzdem: Was ist für diese Gruppe der richtige Komparator? Welche Therapie bekäme diese Gruppe, wenn es Selexipag nicht gäbe?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Das wissen wir selber nicht genau. Jedenfalls wussten wir es nicht, bevor die Studie publiziert wurde. Was haben wir als weitere Optionen? Wir haben inhalatives Iloprost, wir haben parenterale Prostanoiden, und nun stellt sich im Einzelfall folgende Frage: Wann soll ich weiter eskalieren? Die Leitlinien legen sich fest, dass bei Patienten in der Hochrisikogruppe parenterale Prostanoiden indiziert sind; das heißt, über diese Gruppe sprechen wir jetzt nicht. Wir sprechen aber über ein erhebliches Sterblichkeitsrisiko in der Gruppe, die dem intermediären Risiko zuzuordnen ist. Hier stellt sich die Frage: Sollen wir nichts geben, oder sollen wir Selexipag in diesem Kontext geben? Die Studie bietet ein eindeutiges Studienergebnis in dieser Frage.

Frau Dr. Wieseler: Den Leitlinien entnehme ich, dass Sie – ich nehme an, Sie reden von dem WHO-Level III – weitere Kombinationspräparate empfehlen. Also, die Frage ist: Ist es tatsächlich so – es geht um eine patientenindividuelle Therapie in der Vergleichstherapie –, dass es angemessen ist, diese Patienten nicht weiter zu behandeln?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Jetzt habe ich Ihre Frage nicht hundertprozentig verstanden.

Frau Dr. Wieseler: Es geht nach wie vor um die Frage, ob die Behandlung, die Therapieerweiterung mit Selexipag, die in der einen Gruppe erfolgt, einer Therapieerweiterung mit einem Placebo gegenübergestellt wird, ob das adäquat ist, ob das unsere Frage beantwortet, was Selexipag im Vergleich zu dem Therapiestandard eigentlich bedeutet.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ja, okay.

Frau Dr. Wieseler: Also, würden Sie diese Patienten im Behandlungsalltag nicht weiter behandeln, oder würden Sie eine zusätzliche Therapie einsetzen? Den Leitlinien entnehme ich, dass Sie dann weitere Kombinationspräparate einsetzen, wenn ein Patient unter der Zweifachkombination nicht ausreichend behandelt ist.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ja, das tun wir, und dafür gibt es klare Regeln. Vielleicht kann ich da auch noch einmal die Evolution der Medikamentenentwicklung und auch der Leitlinienempfehlungen kurz widerspiegeln.

Bis vor Kurzem hat man gesagt: Wir machen eine Monotherapie, wir gucken uns an, ob Therapieziele erreicht sind, und wenn die Therapieziele nicht erreicht sind, eskalieren wir, jetzt unabhängig von irgendwelchen Substanzen. Verschiedene Studien, die in unserer Stellungnahme zitiert sind, haben eindeutig gezeigt, dass man mit einem früheren Hit-hard-and-early-Konzept einen deutlichen Fortschritt erzielt, in der AMBITION-Studie „Relative Risikoreduktion einer initialen Kombinationstherapie ERA plus PDE-5-Hemmer versus Monotherapie“ von 50 Prozent für den primären Endpunkt, sodass das jetzt gesetzt ist. Das ist im Wesentlichen die Basis dieser Empfehlung.

Jetzt geht es weiter. Können wir die Patienten besser behandeln? Das ist die nächste Frage, die sich anschließt. Hierbei ist es sicherlich so, dass die GRIPHON-Studie ein Baustein für eine weitergehende Verbesserung der Therapie ist. Die Studie an sich – ich will es noch einmal sagen – war eindeutig positiv, und wir haben für keine andere Substanz, weder für inhalatives Iloprost noch für parenterale Prostanoiden, in dieser Situation irgendwelche wissenschaftlichen Daten. Deswegen haben wir hier geschrieben, dass aus unserer Sicht aufgrund dieser Datenlage ein Alleinstellungsmerkmal für diese spezielle Patientengruppe für Selexipag besteht, und aus diesem Grunde halten wir es auch für richtig, dass hier gegen Placebo getestet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Danzl, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Danzl (Actelion): Ich sage nur ganz kurz zur Ergänzung: Sie haben vorhin von einem Drittel der Patienten insgesamt – ja, das war GRIPHON –, also international, geredet; aber in Deutschland waren es 60 Prozent der Patienten, die auf der Doppelkombination eingeschlossen wurden. Das heißt, der klinische Alltag und der Einsatz entsprechen dem eigentlich. Die restlichen 40 Prozent wurden zur Hälfte auf ERA mono bzw. PDE-5-Monotherapie behandelt und haben aus verschiedenen Gründen, aus Verträglichkeits- und sonstigen Gründen, die Kombination des anderen potenziellen Kombinationspartners nicht erhalten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wobei der entscheidende Aspekt Folgendes ist: Dass wir zu Beginn eben die Kombination ERA plus PDE-5 nehmen, ist klar. Die Frage von Frau Wieseler ist: Was wäre danach? Darauf sagt Herr Professor Rosenkranz: Die Inhalativa eignen sich nicht, weil es dafür keine Evidenz gibt, die anderen eignen sich auch nicht, weil es keine Evidenz gibt, und im Übrigen gäbe es Verblindungsprobleme, weil das oral genommen wird und das andere dem Körper dann eben in anderer Form zugeführt wird. Das beantwortet die Frage, ob die Therapie zu diesem Zeitpunkt beendet wäre und ob es keine Therapieoption mehr gäbe, wenn man eben sagt, diese Ein-

standsdroge, also die klassische First-Line-Therapie, bestehend aus dieser Zweierkombination, funktioniert nicht, aus meiner Sicht eben noch nicht. – Abschließend Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe jetzt eine Weile zugehört. Meine Frage muss ich deswegen ein bisschen modifizieren. Also, vielleicht erst einmal zusammenfassend: Es gibt ein Drittel Patienten, die diese Kombinationstherapie aus den beiden infrage kommenden Wirkstoffgruppen bekommen haben. Sie haben argumentiert, dass für diese Gruppe, solange es Selexipag nicht gab, eigentlich keine weitere Eskalationsmöglichkeit zur Verfügung gestanden hat und diese jetzt mit Selexipag vorhanden ist. Alles andere kommt nicht infrage.

Sie haben aber hier Daten nicht nur für diese Kombinationstherapie dargestellt, sondern auch für die anderen 70 Prozent, die entweder eine Monotherapie oder gar keine Therapie bekommen haben. Da stellt sich jetzt natürlich auch die Frage: Inwiefern ist bei diesen 70 Prozent eigentlich eine patientenindividuelle Therapie umgesetzt worden? Da wäre ja eigentlich bei jemandem, der eine Monotherapie mit einem ERA bekommen hat, ein PDE-5-Inhibitor infrage gekommen, bzw. wären bei denen, die noch gar nichts bekommen haben, eben auch zwei Möglichkeiten infrage gekommen. War das bei diesen 70 Prozent nicht möglich, oder warum ist hier nicht weiter eskaliert worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ja, diese Frage kann ich natürlich hier nicht hundertprozentig beantworten, weil wir nicht alle Patienten dort eingeschlossen haben. Aber ich glaube, wir können sagen, dass 100 Prozent der Patienten, die in Deutschland eingeschlossen wurden, bei Studieneinschluss eine PAH-Therapie hatten, und – korrigieren Sie mich, wenn ich das jetzt falsch sage – meines Erachtens hatten 60 Prozent der Patienten eine duale orale Kombinationstherapie an Bord.

Wir lassen hier zum Ersten die Unterscheidung zwischen typischer und atypischer PAH außer Acht. Die Empfehlung für die initiale Kombinationstherapie gilt explizit für Patienten mit typischer PAH. Zum Zweiten müssen wir auch berücksichtigen, dass es hier und da mal Unverträglichkeiten auf einzelne Medikamente gibt. Das mag ein Grund sein, warum einzelne Patienten hier nicht auf einer dualen Kombinationstherapie sind. Der dritte Punkt ist: Während die Studie lief, sind die Ergebnisse der entscheidenden AMBITION-Studie ja erst bekannt geworden und publiziert worden, sodass im Rahmen der laufenden Studie hier sicherlich eine Evolution der Therapien stattgefunden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel, Nachfrage; dann Frau Müller. Das war auch eine Wortmeldung? – Dann müssen Sie vielleicht einmal die Frage beantworten, ob die 30 Prozent – –, also, ob die Daten irgendwie extrahiert werden können, ob sie im Dossier vorhanden sind. – Aber Frau Wenzel, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht kann die Frage danach, was mit den 70 Prozent möglich gewesen wäre oder nicht möglich gewesen wäre, vom Unternehmer beantwortet werden; denn Sie haben ja die Studie letztendlich durchgeführt. Augenblicklich sieht es ja doch so aus, dass wir nur für diese 30 Prozent mit der Kombinationstherapie erwägen könnten, diese Zahlen in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Aber Sie haben es nicht getrennt dargestellt; wir haben ja die Zahlen für die Gesamtpopulation.

Herr Danzl (Actelion): Vielleicht eine ganz kurze Einführung von meiner Seite: Wir müssen doch berücksichtigen, dass wir eine internationale Studie in vielen Ländern, in vielen Zentren mit unterschiedlichem Zulassungsstatus in den verschiedenen Ländern laufen haben, worunter es auch solche gegeben hat, in denen bisher kein ERA und kein PDE-5 verfügbar war. Diese Patienten wurden dann selbstverständlich einer Selexipag-Monotherapie zugänglich gemacht. Das ist alleine dem Zulas-

sungsstatus in den verschiedenen Ländern geschuldet. – Auf die anderen Fragen würde ich gern Herrn Dr. Schneider bitten zu antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Ich muss jetzt, glaube ich, erst noch einmal kurz überlegen, welche Fragen noch offen sind. Vielleicht beantworte ich zuerst diejenige, die mir jetzt zuvörderst in den Kopf kommt. Das war die Frage, ob es die Daten zu den vorbehandelten Patienten im Dossier gibt, auch unabhängig davon, ob sie nur mit einem ERA oder nur mit PDE-5-I vorbehandelt sind oder ob sie mit einer Kombination aus beidem vorbehandelt worden sind: Die Daten sind auf jeden Fall im Dossier als Subgruppenanalysen dargestellt – das kann ich definitiv sagen –, und sie sind auch durchweg konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtstudie. Da weicht jetzt auch keine irgendwo ab, jedenfalls nicht systematisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel, dann Frau Müller, Herr Lack.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Sie hatten ja eben gesagt, dass sich die Monotherapien durch den unterschiedlichen Zulassungsstatus in den verschiedenen Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde, erklären. Dann wären diese beiden Gruppen, wenn das wirklich so ist, erklärt. Aber was ist denn jetzt mit denjenigen, die nun gar keine Therapie hatten? Irgendein Medikament wird doch wahrscheinlich schon zugelassen gewesen sein. Gibt es das auch?

Herr Danzl (Actelion): Ja. Es gibt viele Länder auf der Welt, wo keines dieser Produkte zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen. Eine davon hat sich jetzt ergeben. Inwiefern sehen Sie das, was Sie eben erklärt haben, dass Sie sozusagen aus ethischen Gründen auch in Ländern, in denen nicht beide Medikamente oder keine Kombinationstherapie verfügbar war, Selexipag im Rahmen einer Studie angeboten haben, als auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar an, wo es ja dann Alternativen für die Patienten gegeben hätte, was hier eben nicht mehr vorkommt? Anderenfalls hätte man die Subgruppe, die relevant ist und die Herr Rosenkranz ja deutlich benannt hat, hier für die Nutzenbewertung heranziehen müssen.

Die zweite Frage ist noch einmal – das haben wir schon oft diskutiert – eine Frage an die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie zu der Vergleichstherapie. Ich habe es immer noch nicht verstanden. Wenn ich das richtig verstanden habe, haben Sie in den Leitlinien vor Vorhandensein der Ergebnisse dieser Studie sowohl Iloprost inhalativ als auch weitere Kombinationstherapien für diese Situation empfohlen? Ist das richtig?

Falls ja, haben Sie aber gleichzeitig gesagt, für diese gäbe es keine Evidenz. Das haben Sie ja bezüglich Iloprost auch in der Stellungnahme gesagt. Es wäre schön, wenn Sie das einmal erklären könnten, weil das ja hieße, wenn ich es nicht falsch verstanden habe, dass Sie, bevor es Selexipag gab, in den Leitlinien Empfehlungen gemacht haben, für die keine Evidenz da ist. Oder ist das ein Missverständnis?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich glaube, das ist ein Missverständnis. Ich will es noch einmal versuchen zu erläutern. Ich glaube, dafür ist zum einen die Entwicklung der Medikamente als solche über die Zeit wichtig, zum anderen das veränderte Studiendesign über die Zeit: Vor 15 Jahren war keine Therapie verfügbar, es gab einfache Studiendesigns, sechs Minuten Gehstrecke, zwölf Wochen Beobachtungszeit. Das gilt für PDE-5-Hemmer, das gilt für die frühen ERAs, und das gilt auch für inhalatives Iloprost.

Die Therapieempfehlungen gingen dahin, dass man, basierend auf der vorhandenen Evidenz und dieser Studienlage, gesagt hat, wir wählen, aus welchen Gründen auch immer, zwischen einem dieser Medikamente aus, wir behandeln, und wenn wir sehen, dass der Patient nicht gut genug darauf anspricht, dann eskalieren wir eine sequenzielle Kombinationstherapie. Basierend auf den jetzt neueren Studiendesigns, die über einen viel längeren Zeitraum liefen, die einen kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätspunkt untersucht haben, hat sich die Evidenz geändert, und in verschiedenen Studien – dazu gehört AMBITION, dazu gehört die SERAPHIN-Studie, und dazu gehört auch die GRIPHON-Studie – haben wir sehr übereinstimmend immer wieder gesehen, dass die Patienten davon profitieren, wenn wir die vorhandenen Substanzen in Kombination einsetzen.

Deswegen haben sich die Leitlinienempfehlungen geändert. Für Europa lässt man es offen und sagt, Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko können primär mit einer Monotherapie oder mit einer initialen dualen Kombinationstherapie behandelt werden. Warum lässt man es für Europa offen? – Zulassungsstatus, Verfügbarkeit. Basierend auf der Evidenz sagen wir für Deutschland – das ist Kölner Konsensuskonferenz; die entsprechenden Therapieempfehlungen sind am Freitag publiziert worden –, dass Patienten, für die ganz klar die diagnostischen Kriterien einer typischen PAH gelten, mit einer Kombinationstherapie behandelt werden müssen.

Um jetzt erneut auf die Vergleichstherapien zu sprechen zu kommen: Ich glaube, hier ist noch einmal der Begriff Stufentherapie wichtig. Die erste Stufe ist eben die Kombinationstherapie. Die nächste Eskalationsstufe war seither nicht klar. Die Leitlinien sagen, bei den ganz schwer Kranken parenterale Prostanoid-Therapie, was für die Patienten Pumpentherapie bedeutet, oder wir geben inhalatives Iloprost, das der Patient sechs- bis neunmal pro Tag inhalieren muss. Im Vergleich dazu stellt sich dann die Frage, wenn wir immer noch ein intermediäres Risiko in der Gruppe haben, die bereits mit einer Kombinationstherapie behandelt ist, wann wir helfen können und wie wir helfen können. Hier ist aus meiner Sicht die GRIPHON-Studie die einzige Studie, die einzige Evidenz, die wir zurzeit haben, die belegt, dass im Vergleich zu Placebo hier ein zusätzlicher Nutzen im Sinne einer deutlichen Reduktion des primären Studienendpunkts gezeigt werden konnte. – Ist das verständlich?

Frau Dr. Müller: Das ist sozusagen die einzige Evidenz für Selexipag, und sonst gibt es für diese Stufe keine Evidenz, die Sie zum jetzigen Zeitpunkt als valide genug betrachten?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Richtig. Allerdings will ich noch einmal darauf hinweisen: Wir reden hier über eine relativ seltene Erkrankung. Wir reden von häufig jungen Patienten, die uns, wenn die Krankheit progressiv verläuft, versterben, sodass wir als Behandler nicht sagen können, wir eskalieren jetzt nicht. Die Evidenz war hier seither für die Kombinationstherapien nicht wirklich vorhanden. Gott sei Dank ist sie jetzt besser. Aber wir müssen im Einzelfall entscheiden, wann wir eskalieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Lack; dann Frau Dr. Wieseler.

Herr Lack: Jetzt noch einmal: Also, es gibt eine Patientengruppe, oder gibt es sie nicht – – Das wollte ich von Ihnen jetzt noch einmal hören: Gibt es eine Patientengruppe, die unzureichend behandelt wurde oder die mit einer Kombitherapie unzureichend kontrolliert ist, bei denen ich nicht auf Iloprost oder parenterale Prostanoiden eskaliere? Gab es diese Patientengruppe vor Selexipag, sodass es Patienten ohne ausreichende Kontrolle gab, die ich nicht weiter eskaliert habe?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ja, das sind letzten Endes individuelle Therapieentscheidungen, weil uns die Evidenz hier auch fehlt. Hier können wir gar keine wirklich evidenzbasierten Therapieempfehlungen aussprechen, weil uns für diese spezielle Situation – nicht stabil auf Kombinationstherapie, wann weiter eskalieren? – letzten Endes die Daten fehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – So ist, meine ich, auch die zVT definiert, exakt so: patientenindividuell. Dann hätte man zumindest in manchen Fällen eben ein entsprechendes Angebot machen müssen. Dann hätte man auch bei denjenigen, die die First-Line-Kombi, so sage ich einmal, noch nicht gehabt hätten, möglicherweise noch nachsteuern können. Insofern verstehe ich vieles in dieser Studie nicht, die jetzt hier vorliegt. – Aber jetzt habe ich noch den pU zur Erwidern, dann Frau Wieseler, dann Frau Dr. Wenzel-Seifert.

Herr Danzl (Actilon): Wir sind die Antwort auf eine Frage von Frau Müller, glaube ich, noch schuldig, und zwar zur Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext. Das würde ich gerne an Herrn Schneider geben.

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

Herr Dr. Schneider (Actelion): Zur Frage der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext: Im Prinzip haben wir dies im Dossier bereits erörtert. In Bezug auf GRIPHON im Speziellen ist es so, dass die Studie – das ist ja einer der Punkte – in ihrer Grundpopulation erst einmal ähnlich ist wie die deutsche Bevölkerung; das haben wir verglichen mit Daten aus dem überwiegend deutschen COMPERA-Register.

Was zum anderen die Wirksamkeit und die Annäherung angeht, die wir da vornehmen können, so können wir eben folgende Frage betrachten: Inwiefern unterscheiden sich die Ergebnisse der Subgruppe für Westeuropa, das heißt, für die Region, die noch am weitesten eine Überdeckung auf den deutschen Versorgungskontext hat bzw. eine sehr gute Überdeckung hat, von den Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation? Da ist es eigentlich so, dass bei allen Endpunkten, zumindest bei allen, die mir jetzt bewusst sind, das Ergebnis in Westeuropa entweder genauso gut ist oder sogar tendenziell etwas besser ist, womit ich jetzt nicht sagen will, dass man deswegen einen höheren Nutzen annehmen müsste. Aber es deutet nichts darauf hin, dass die Studie aufgrund dessen nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Frau Müller; dann dazu Frau Wieseler und Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Müller: Aufgrund der Charakteristika, der Patientencharakteristika, der Baseline-Charakteristika, aber nicht aufgrund der noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, das ist Ihre Begründung; denn sie sind ja unterschiedlich.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Das ist die Frage, die wir die ganze Zeit diskutieren: Welche Optionen stehen hier im deutschen Versorgungskontext noch zur Verfügung? Unsere Meinung hierzu ist – wir sehen jetzt auch keinen Grund, davon abzuweichen –, dass in dieser speziellen Therapiesituation, wenn die Therapiemöglichkeiten mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und PDE-5-Inhibitoren ausgeschöpft sind, was nicht zwangsläufig heißt, dass die Patienten auch tatsächlich schon damit behandelt worden sein mussten, erst einmal eine Situation entsteht, in der eben keine Option zur Verfügung steht, so wie Herr Professor Rosenkranz dies gerade geschildert hat. Dass solche Optionen natürlich später, in einem schwereren Stadium der Erkrankung, noch einmal zur Verfügung stehen können und dann dort auch eingesetzt werden, ist meines Erachtens unbestritten. Es geht aber darum, dass sie in einer Situation, für die Selexipag zugelassen ist und in der sie in der Studie eingesetzt wurden, gerade noch keine Option bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Wieseler, bitte; dann Frau Dr. Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wieseler: Ich muss bekennen, dass ich die Situation jetzt als hinreichend unübersichtlich empfinde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich teile das, ja.

Frau Dr. Wieseler: Sie beschreiben, dass die Tatsache, dass wir so viele Patienten auf Monotherapie haben, an dem Ländermix liegt, den Sie in der Studie haben. Dazu gibt es erst einmal keine Daten, wie sich das auf die Länder verteilt, wie der Zulassungsstatus in all diesen Ländern ist. Es ist unklar, welche Therapieoptionen in diesen Ländern zur Verfügung gestanden haben. Es ist unklar, welche Anteile der Effekte, die Sie beschreiben, aus welcher Kombination von Zulassungsstatus, Verfügbarkeit, zweckmäßiger Vergleichstherapie kommen. Das macht aus meiner Sicht die Studien nicht besser interpretierbar.

Zudem gibt es ja wohl auch einen Anteil von Patienten, die in Deutschland randomisiert wurden, die auf einer Monotherapie sind. Dazu haben Sie darauf hingewiesen, dass es möglicherweise zu diesen Patienten, für die der jeweilige Kombinationspartner nicht infrage kam, keine Daten gibt. Insofern ist für mich offen, ob nicht zumindest für diesen Teil der Patienten dann eigentlich erst die Dualtherapie als Therapiealternative hätte angewandt werden müssen. Ich muss sagen, nach dieser Diskussion ist mir die Interpretation in keiner Art und Weise klarer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Antwort Herr Danzl, bitte.

Herr Danzl (Actelion): Ich bin dankbar für die Frage, weil es für uns als innovatives Unternehmen immer wieder die Herausforderung ist, mit innovativen Produkten und solchen Studien natürlich auch genau diese Fragestellungen zu bekommen. Aber zur detaillierten Beantwortung würde ich gern an Herrn Schneider weitergeben.

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

Herr Dr. Schneider (Actelion): Ich wollte noch einmal speziell auf den Punkt zurückkommen, den Sie, Frau Wieseler, angesprochen hat. Es ist tatsächlich richtig: Die Verteilung der Einzeltherapien in der Studie, also ob die Patienten mit ERA-Monotherapie, mit PDE-5-Monotherapie oder mit Zweifachtherapie vorbehandelt wurden, ist in der Gesamtstudie natürlich unterschiedlich zu Deutschland. Das sehen wir zum einen an den schon von Herrn Danzl und Herrn Professor Rosenkranz zitierten Verteilungen dieser Therapien in der Studie in deutschen Zentren. Zum anderen wird sie im Versorgungsalltag sicherlich auch unterschiedlich sein. Aber ich glaube, das ist hier gar nicht der entscheidende Punkt.

Für die Gesamtstudienresultate wäre es sicherlich wünschenswert, dass diese Verteilung exakt genauso ist; aber wenn wir das nicht haben, können wir sicherlich auch aus den Subgruppen entsprechende Informationen ziehen. Hierfür ist im Endeffekt nur entscheidend, wie sich diese Subgruppe dort in Bezug auf die Vortherapie verhält. Wir sehen in der Studie, dass die Ergebnisse in den Subgruppen nach Vorbehandlung eigentlich auch immer konsistent zueinander sind. Mit Sicherheit gibt es einmal bei einem Endpunkt eine Ausnahme, aber im Prinzip, bei den wichtigen Endpunkten, insbesondere beim primären Endpunkt, ist das Ergebnis innerhalb der Subgruppen nach Vortherapie immer konsistent zueinander. Insofern gehe ich durchaus davon aus, dass dies dann auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, auch wenn die Verteilung der Vortherapien vielleicht nicht exakt genauso sein wird wie in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich frage mich gerade, welchen Stellenwert das hat, wenn Sie in den anderen Subgruppen, im Grunde genommen im Komparatorarm, in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext untertherapiert haben, in dem Sie all diese Therapien zur Verfügung haben. Was heißt denn dann „mangelnde Effektmodifikation“?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Wir vermischen hier zwei Fragen. Zum einen geht es um die Frage: Ist die Studie in Bezug auf die Vortherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar? Ich glaube, das habe ich mit der letzten Frage beantwortet. Das andere ist die Frage: Welche Therapieoptionen stehen da noch zur Verfügung, in dieser Situation, in der Selexipag angewendet wird, und ist das so in der Studie abgebildet? Das ist wiederum eine andere Frage. Bei dieser Frage geht es eben darum: Was gibt es noch?

So, wie wir es im Dossier dargestellt haben, so, wie wir es in der Stellungnahme dargestellt haben, so, wie Herr Professor Rosenkranz es jetzt dargestellt hat, ist es so: Wenn Selexipag eingesetzt wird, ist eine Therapie alternativ mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder mit einem PDE-5-Hemmer nicht mehr sinnvoll, nicht mehr möglich, egal, aus welchen Gründen auch immer, ob der Patient nun eine Unverträglichkeit oder was auch immer hat oder ob eine Therapie mit insbesondere parenteralen Prostanoiden noch infrage kommt. Natürlich, wenn sich der Zustand des Patienten weiter verschlechtert – das ist ja das, was in der Studie letztendlich abgebildet ist, auch wenn es eine placebokontrollierte Studie ist –, dann ändert sich dieses Verhältnis zwischen Nutzen der Behandlung und Belastung und Risiko durch die Behandlung so, dass für mich ein Patient auch einen schweren Status hat und diese Therapien dann infrage kommen. Aber das ist wiederum ein Schritt weiter in diesem Stufenmodell von Herrn Professor Rosenkranz; so nenne ich es jetzt einmal. Das heißt aber nicht, dass es die Situation vorher nicht gibt, in der wir Selexipag untersuchen und für die wir eben hier auch Zusatznutzen beanspruchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Wenzel-Seifert und Frau Groß. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte gern noch einmal auf das Iloprost inhalativ zurückkommen. Sie haben ja selbst in Ihrer Studie zwei Teilpopulationen gebildet: die einen, die für Iloprost infrage kämen, die anderen nicht. Es ist die Frage offen geblieben, warum die einen dafür infrage kommen bzw. die anderen nicht dafür infrage kommen. Ich frage Sie als Unternehmer, ob Sie das vielleicht doch einmal erläutern könnten.

Dann richte ich auch noch folgende Frage an Herrn Rosenkranz. Sie hatten gesagt, in Einzelfällen käme eine Iloprost-Therapie infrage. Können Sie das vielleicht noch einmal genauer erläutern? Was sind das für Einzelfälle? Vielleicht könnten Sie es auch etwas genauer quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Parenterale Prostanoiden würde ich hier herauslassen, weil sie eigentlich erst in einem Bereich eingesetzt werden, in dem Selexipag noch nicht oder nicht zugelassen ist. Bei Iloprost ist es so – zumindest sehen wir das so –, dass einfach die Behandlung mit Iloprost – – Also, Sie müssen sich das so vorstellen – das kann vielleicht Herr Professor Rosenkranz als Praktiker besser erklären –: Die Patienten inhalieren Iloprost sechs- bis neunmal täglich, und für jede Inhalation müssen Sie einen Zeitbedarf von etwa zehn bis 30 Minuten ansetzen. Das heißt, das ist unglaublich zeitaufwendig. Hinsichtlich der Behandlung selbst ist auch nicht zwangsläufig immer sichergestellt – da gibt es Parameter, die schief laufen können –, dass sie immer hundertprozentig funktioniert. Man weiß nicht, ob der Patient therapieadhärent sein kann oder ob er diese Belastung tatsächlich überhaupt tragen will. Insofern gehen wir davon aus, dass es einfach Patienten gibt, für die diese Therapie Iloprost zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch nicht infrage kommt. Wie gesagt, im weiteren Verlauf der Entwicklung der Erkrankung kann sich dieses Verhältnis zwischen dem Nutzen, den die Therapie bringt, und der Belastung, den Risiken, die damit verbunden sind, noch einmal ändern. Je schlechter der Zustand des Patienten wird, desto eher wird es auch positiv, und dann kommt es infrage. Aber

Selexipag sehen wir eigentlich primär vorher, um dem Patienten schon zu helfen, bevor es ihm spürbar schlechter geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Rosenkranz zur Ergänzung, dann Frau Groß, dann Frau Rózynska.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Sie hatten noch einmal nach dem Stellenwert von inhalativem Iloprost gefragt. Zum Teil ist es ja gerade schon – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nach der Quantifizierung war auch gefragt worden: Wie viele kämen dafür überhaupt in Betracht?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Entschuldigung, die Quantifizierung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Quantifizierung der Inhalativa. Wie viele kommen dafür theoretisch in Betracht?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Dazu, wie viele das sind, muss man aus meiner Sicht sagen, dass diese Frage irrelevant ist, da wir – ich will es noch einmal sagen – für Iloprost keine Daten für einen zusätzlichen Nutzen haben, basierend auf der Kombinationstherapie.

Wie viele Patienten kommen hier zahlenmäßig in Betracht? Wir haben – das müssen wir zugeben – in diesem Bereich keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Sie können wir nicht haben, weil es diese Studie nicht gibt. Ich will den Punkt, was die Vergleichstherapie angeht, einmal herumdrehen. Was würden wir denn hier diskutieren, wenn man inhalatives Iloprost als Komparator genommen hätte? Dann säßen wir wahrscheinlich hier, und es würde gefragt werden: Wie können Sie denn nur inhalatives Iloprost nehmen? Sie wissen ja gar nicht, ob das in dieser Situation, basierend auf einer Kombinationstherapie, überhaupt hilft. – Aus diesem Grunde halte ich es durchaus für richtig, weiterhin für richtig, dass man hier Placebo als Komparator genommen hat.

Die Unübersichtlichkeit der Situation, die Sie vorhin angesprochen haben, besteht aus meiner Sicht nicht. Ich will es noch einmal zusammenfassen: Die initiale Therapieempfehlung ist, basierend auf soliden Daten, die Kombinationstherapie. Die parenteralen Prostanoiden werden laut Leitlinien für Patienten der Hochrisikogruppe in der Funktionsklasse IV empfohlen, und dazwischen, für Patienten auf Kombinationstherapie im intermediären Risikobereich, haben wir keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen – ich denke, das adressiert beide Fragen hier –, und aus diesem Grund halte ich diese Studie für absolut wertvoll, und sie zeigt – ich wiederhole es noch einmal – aus unserer Sicht einen Zusatznutzen bei diesen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor ich in der Rednerliste weitergehe, kurze Nachfrage: Was ist mit Riociguat? Das ist am Ende noch in die zVT aufgenommen worden. Zuerst hatten wir ja gesagt, „ohne“, dann am Ende „mit“. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Vielleicht kann ich das auch kurz kommentieren. Riociguat ist ein SGC-Stimulator, der wie die PDE-5-Hemmer den NO-Signalweg adressiert. Die Kombination aus Riociguat und PDE-5-Hemmern ist kontraindiziert. Im Rahmen der initialen Therapieentscheidung muss ich mich insofern entscheiden: Gebe ich einen PDE-5-Hemmer oder Riociguat? Aber ich kann nicht beides geben. Insofern ist das aus meiner Sicht irrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Wer möchte jetzt?

Frau Jägel (Actelion): Kurz ergänzend zur Situation Riociguat, was wir ja im Dossierprozess für Selexipag nicht beachtet haben: Wir haben erst am 13. Juni die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten. Das war an dem Tag, an dem wir – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei man die Vorgeschichte nicht zu diskutieren braucht, nicht, –

Frau Jägel (Actelion): Ja, brauchen wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – weil es immer darauf ankommt, wann wer wen worüber unterrichtet hat. Falls Sie auf die Diskussion Wert legen, können wir sie fürs Protokoll führen; das müssen wir aber nicht. – Ja? – Okay.

Frau Jägel (Actelion): Nein. Ich wollte nur ergänzen, dass wir Riociguat hier nicht berücksichtigt haben, weil dies einfach zu spät kam, um das Dossier anzupassen. Aber der medizinische Grund wurde ja jetzt von Herrn Rosenkranz noch einmal genannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann gehen wir jetzt weiter: Frau Groß und dann Frau Rózyńska.

Frau Groß: Ich möchte auch noch einmal auf die Subgruppe derjenigen Patienten zurückkommen, die bereits mit einer Kombitherapie behandelt werden. So, wie Sie das dargestellt haben, Herr Rosenkranz, ist es ja so, dass das eigentlich die Standardtherapie ist, dass das also nach den Leitlinien bereits der Behandlungsstandard für Deutschland ist. Was ich noch nicht so ganz verstanden habe, ist Folgendes: Gibt es eine Abgrenzung innerhalb dieser Patienten mit der dualen Therapie, zwischen denjenigen, die damit bereits ausreichend behandelt sind, und denen, die eben nicht mehr ausreichend behandelt sind? Ich frage dies, weil man Ihre Ausführung auch so verstehen könnte, dass eben nunmehr für alle Patienten eigentlich der Behandlungsstandard dann eben eine Dreifachkombination wäre. So könnte man Ihre Ausführungen durchaus verstehen. Aber so meinen Sie es ja nicht?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Richtig. Das ist ein wichtiger Punkt, den Sie dort ansprechen, und ihn möchte ich gerne aufgreifen. Wir haben in unserer Stellungnahme hierzu auch ganz klar Stellung bezogen und haben gesagt: Das soll nicht so sein, dafür gibt es auch keine solide Datenbasis. Vielmehr gibt es in den Leitlinien – die entsprechende Tabelle ist auch in unserer Stellungnahme enthalten – eine Risikostratifizierung für Verlaufskontrollen. Hierbei gibt es einen grünen, einen grauen und einen roten oder orangen Bereich. Wir wissen, dass dann, wenn die Patienten in dem grünen Bereich sind, davon auszugehen ist, dass sie einen stabilen Langzeitverlauf haben. Wenn sie nicht im grünen Bereich sind, ist davon nicht auszugehen, sondern es ist davon auszugehen, dass es sich weiter verschlechtert. Deswegen empfehlen wir hier, basierend auf den Leitlinienempfehlungen, dass man dann über eine Therapieeskalation nachdenkt und nachdenken muss, wenn die Patienten nicht in die Niedrigrisikogruppe unter der initialen Kombinationstherapie zu bringen sind. Ich denke, dafür haben wir auch eine solide Basis. Aber – ich will es noch einmal sagen – es gibt keine Empfehlung. Zur initialen Triple-Kombinationstherapie gibt es keine Daten.

Meines Erachtens haben wir dies in unserer Stellungnahme ganz eindeutig spezifiziert: für Selexipag kein Stellenwert in der initialen Kombinationstherapie inklusive Triple-Therapie, für Selexipag kein Stellenwert bei den Hochrisikopatienten. Hier sind parenterale Prostanoiden laut Leitlinienempfehlungen vorgezogen, sodass sich der empfohlene Einsatz dieser Substanz, basierend auf der Studienlage, für die eben beschriebene Situation spezifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön; das beantwortet die Frage. – Frau Rózyńska, bitte.

Frau Rózynska: Ich habe noch einmal eine Frage zur Nichteignung von Iloprost. Herr Schneider hat ja gerade ausgeführt, wann aus individuellen Gründen Iloprost für die entsprechenden Patienten nicht infrage kam. Ich wollte jetzt nur noch einmal nachfragen: Die Studie setzt sich ja aus ungefähr 50 Prozent Patienten aus WHO-Funktionsklasse II und ungefähr 50 Prozent aus Klasse III zusammen, und in Klasse III ist das Iloprost grundsätzlich zugelassen. Das heißt, für letztendlich die Hälfte der Patienten in der GRIPHON-Studie, die Funktionsklasse III sind, kommt Iloprost aus individuellen Gründen dann nicht infrage. Richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Vielleicht kann ich dazu noch einmal Stellung nehmen. Iloprost, Funktionsklasse III, Zulassung aufgrund der AIR-Studie: Hier sind Patienten eingeschlossen worden, die noch keine Kombinationstherapie an Bord hatten, sodass wir für den Einsatz von Iloprost in der beschriebenen Situation keine Daten haben. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass es, wenn man jetzt aus Patientensicht spricht – wir führen täglich Gespräche mit den Patienten –, einen Unterschied macht, ob die häufig jungen Patienten, die häufig jungen Frauen, ständig am Tag inhalieren müssen oder ob sie eine Pumpe haben oder ob sie eine Tablette nehmen können. Das heißt, auch aus praktischer Sicht, um aus der Sicht des Patienten zu sprechen – diese Diskussionen führen wir ständig im klinischen Alltag –, ist es als Vorteil zu werten, wenn ich eine oral verfügbare Substanz habe. Aber der Knackpunkt ist, glaube ich, die Datenlage, die wir für inhalatives Iloprost in der beschriebenen Situation nicht haben.

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

Herr Dr. Schneider (Actelion): Auf die ursprüngliche Frage von Ihnen, ob wir das so sehen, ist die Antwort eigentlich im Prinzip: Ja. Also, es ist genau diese Population an Patienten, für die Iloprost noch nicht geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rieks, dann Frau Wieseler, dann Herr Müller.

Herr Rieks: Ich habe ebenfalls eine Verständnisfrage. Sie sagten gerade, dass initial keine Dreifachkombination gegeben werden sollte. Meine Frage: Sollen denn dann alle Patienten, die in der Funktionsklasse II bis III kommen, Selexipag erhalten, oder wird da auch noch einmal zwischen denjenigen unterschieden, bei denen eskaliert werden muss, und denjenigen, bei denen das nicht erforderlich ist?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich will noch einmal kurz die Tabelle zur Risikostratifizierung in den Leitlinien erörtern. Da spielt die Funktionsklasse eine Rolle, aber das ist nur einer der Parameter. Des Weiteren spielen invasiv gemessene Parameter der pulmonalen Hämodynamik, also Druck und Widerstand, eine Rolle, und es spielen eine Reihe anderer Parameter – Laborparameter, Sechs-Minuten-Gehstrecke, echokardiografische Parameter – eine Rolle, die uns insgesamt anzeigen, ob ein Patient ausreichend behandelt ist oder nicht. Wenn nach dieser umfassenden Beurteilung ein intermediäres Risiko besteht, dann wissen wir, dass das Sterblichkeitsrisiko innerhalb eines Jahres 5 bis 10 Prozent beträgt. Wir wissen, dass diese Patienten immer wieder hospitalisiert werden müssen, sodass davon auszugehen ist, dass wir diesen Patienten helfen, wenn wir sie zusätzlich behandeln.

Ich will jetzt aber auch noch einen kritischen Ton zur Therapieeskalation sagen. Ich glaube, am Anfang der ganzen Therapieüberlegungen muss eine korrekte Diagnose stehen. Damit haben wir ab und zu ein Problem, gerade bei den älteren Patienten. Deswegen haben wir für Deutschland diese Unterscheidung „typisch versus atypisch“ vorgenommen. Warum? Weil wir sehen, dass gerade in Deutschland sehr häufig diese Diagnose bei älteren Patienten unkritisch gestellt wird. Um hier einem

nicht wirklich indikationsgerechten Einsatz vorzubeugen, besteht die Risikostratifizierung und besteht die Unterteilung in „typisch versus atypisch“.

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

Herr Müller: Um das jetzt aufzugreifen, weil wir jetzt im Bundesausschuss auch weiter beraten müssen: Gibt es denn für diese Gruppe – Risikoklasse oder Funktionsklasse III, intermediäre Risikoklasse und Kombinationstherapie – eine komplette Auswertung im Dossier mit allen Subgruppen, Daten, Nebenwirkungen usw., wie wir es brauchen, um überhaupt weiter arbeiten zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Ich überlege gerade die Kriterien, die Sie erfüllt haben wollen. Im Prinzip geht es um Patienten in Funktionsklasse II und III, korrekt?

(Zurufe: Drei!)

– Drei?

Herr Müller: Drei; denn wenn ich mir die Tabelle angucke, sind die intermediären Risikopatienten in der WHO-Funktionsklasse III.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Im Dossier gibt es keine Subgruppenanalyse nach Behandlung und Funktionsklasse. Es gibt jeweils eine nach Funktionsklasse und nach Vorbehandlung. Aber eine integrierte mit beidem, mit Funktionsklasse, gibt es nicht. Ich weiß nicht; man müsste überlegen, ob wir das vielleicht nachliefern können, wenn es von Interesse ist. Das müssten wir dann aber halt, wie gesagt, nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Herr Schneider, Sie haben gerade angegeben, dass Sie für die Patienten in der Studie wissen, dass für sie Iloprost nicht infrage kommt. Da frage ich mich, woran Sie das festmachen; denn ein Einschlusskriterium war das nicht, und auch aus den Patientencharakteristika ist das für mich so jetzt erst einmal nicht ersichtlich. Woher wissen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Wir gehen letztendlich davon aus, weil sie sonst vermutlich nicht in die Studie eingeschlossen worden wären, sondern mit Iloprost behandelt worden wären. Dann hätten wir letztendlich eine andere Patientenpopulation – das haben wir eben auch zu verdeutlichen versucht –, die in einem anderen Status der Erkrankung ist, die in ihrer Erkrankung schon weiter fortgeschritten sind, falls wir hier Patienten haben, für die es gerade noch nicht infrage kommt. Wenn es schon infrage käme, dann wären sie ja damit behandelt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Vielleicht kann ich dem gerade noch etwas ergänzend hinzufügen: Wenn man sich die Studiendesigns anguckt, dann ist es ja immer so, dass für einen Studieneinschluss gefordert wird, dass die Patienten mindestens drei Monate stabil auf einer bestehenden Therapie eingestellt sein müssen. In dieser Situation – ansonsten wäre es ja auch ethisch gar nicht vertretbar – sind Patienten nicht automatisch Kandidaten für eine Therapieeskalation, sondern man hätte hier gesagt, wir lassen die Therapie auf dem Level, auf dem sie jetzt ist, sodass dies stabil eingestellte Patienten waren – davon ist auszugehen aufgrund der Einschlusskriterien, wie es in anderen Studien auch ist –; denn wir können ja nicht Patienten, deren Zustand sich verschlechtert, mit Placebo

behandeln. Sie müssen wir, wenn sie sich verschlechtern, im klinischen Alltag eskalieren. Insofern ist davon auszugehen, dass solche Patienten aufgrund der Einschlusskriterien nicht eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lack, Sie werden sicherlich fragen, wie man das verstehen kann; denn wenn sie stabil eingestellt sind, dann brauche ich keine Therapieeskalation mehr. Entweder ich brauche eine Therapieeskalation; wenn ich sie aber brauche – ich habe ja großes Verständnis dafür, wenn man sagt, man will nicht neunmal am Tag an diesem Röhrchen hängen –, dann muss man doch in irgendeiner Form zumindest darlegen, wieso die Patienten für eine alternative Eskalation eben hier nicht in Betracht kamen. Sie sagen jetzt, nein, das ist die weitere Therapieeskalation, und es gibt keine Evidenz, obwohl es doch in der Leitlinie – wenn ich das so richtig verstanden habe – so abgebildet ist. Das verwirrt mich ein klein wenig. Das mag aber am juristischen Grundstudium und an der fehlenden medizinischen Kenntnis liegen. Aber Herr Lack, Sie fragen das.

Herr Lack: Ich habe eine Frage. Die Zulassung ist doch „unzureichend kontrolliert“. Da waren die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, doch solche, die nicht bzw. unzureichend eingestellt waren. Die brauchten doch etwas; anderenfalls hätte man doch das Selexipag nicht hinzugeben müssen. Sie sagten jetzt gerade, sie seien stabil gewesen. Aber dann ist das ja jetzt nicht ganz das, was das zugelassene Anwendungsgebiet von Selexipag umfasst.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Also, ich verstehe Ihre Frage, aber ich glaube, ich muss hier noch einmal darauf hinweisen, dass sich die Behandelbarkeit dieser Erkrankung in den letzten Jahren ganz wesentlich verbessert hat. Sie hat sich deswegen verbessert, weil zusätzliche Medikamente on top untersucht worden sind.

Ich sage es jetzt einmal so: Wenn Sie Patient sind und es Ihnen immer schlechter geht, und ich bin Ihr Arzt und frage, ob Sie in eine Studie eingeschlossen werden wollen, in deren Rahmen Sie vielleicht ein Medikament bekommen oder aber ein Placebo, oder ob Sie wirklich ein Medikament haben wollen, dann würden Sie mir als Patient sagen: Natürlich brauche ich ein Medikament; es geht bergab. Das ist doch klar. Das würde auch keine Ethikkommission durchgehen lassen.

Insofern sind die Studien ja immer so konzipiert – das müssen sie auch so sein –, dass diejenigen Patienten, die unter der zugelassenen Best-of-Care-Medikation zusätzlich behandelt werden versus Placebo, in Studien eingeschlossen sind. Das hat in der Vergangenheit dazu geführt, dass wir diese Erkrankung heutzutage viel, viel besser behandeln können als vor zehn Jahren. Die vorliegende Studie ist aus meiner Sicht der nächste Schritt in diese Richtung. Wir können sehen, dass diejenigen Patienten, die diese Kombinationstherapie haben, zwar stabil eingestellt sind, aber nicht gut genug eingestellt sind, weil sie formal dem intermediären Risiko zuzuordnen sind, von einer zusätzlichen Therapieeskalation profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pU noch einmal das Wort geben. – Entschuldigung; Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Es klang zwischendurch immer ein wenig an, dass Sie gesagt haben, ja, so eine Studie gegen zum Beispiel inhalatives Iloprost wäre auch gar nicht möglich. Natürlich ist auch eine offene Studie möglich, und wenn uns diese offene Studie erlaubt, die Fragestellung zu beantworten, die wir beantwortet haben müssen, ist uns das natürlich lieber als eine doppelblinde placebokontrollierte Studie. Darüber hinaus haben Sie ja selber in der vergangenen Woche in clinicaltrials.gov eine Studie eingestellt, in der Sie Macitentan gegen den Standard of Care physicians choice vergleichen. Also, Sie halten grundsätzlich eine solche Studie für machbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich verstehe jetzt nicht ganz, auf welche Studie Sie abzielen.

Frau Dr. Wieseler: Ich hatte mich auch eher an den Hersteller gewandt.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ach so. Vielleicht darf ich es – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Danzl.

Herr Danzl (Actelion): Ich wollte auch nachfragen: Auf welche Studie berufen Sie sich? Haben Sie denn irgendein Akronym?

Frau Dr. Wieseler: TOMORROW.

Herr Danzl (Actelion): Das ist eine pädiatrische Studie. Wenn Sie nachlesen, auf „clinicaltrials“ ist alles publiziert, und es ist eine pädiatrische Studie.

Frau Dr. Wieseler: Richtig. Ja, aber das zeigt ja nur umso mehr, wenn es sogar in einer pädiatrischen Studie machbar ist, dass es natürlich auch in einem Erwachsenenstudienkollektiv machbar ist, eine Studie gegen die zVT des G-BA durchzuführen.

Herr Danzl (Actelion): Das haben wir auch nie bestritten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann Herr Rosenkranz noch.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Also, ganz offen gestanden, muss ich noch einmal den Punkt aufbringen, warum wir überhaupt darüber diskutieren, ob die Studie gegen Iloprost hätte gemacht werden müssen. Ich bleibe dabei: Wir haben in dieser Situation überhaupt keinen Wirksamkeitsnachweis von Iloprost, und ich bin mir sicher: Hätte man es so gemacht, wäre genau das jetzt der Vorwurf, zu sagen, wie könnt ihr nur gegen Iloprost testen, ihr wisst doch gar nicht, dass es in dieser Situation hilft. Deswegen bleibe ich dabei: Ich halte es für wissenschaftlich korrekt, diese Fragestellung zu beantworten im Vergleich zu Placebo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das hatten wir ja vor etwa 20 Minuten auch schon einmal als Aussage zu Protokoll genommen. Dann haben wir es jetzt ein zweites Mal darin. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Herr Danzl, wenn Sie vielleicht kurz zusammenfassen wollen.

Herr Danzl (Actelion): Ja, herzlichen Dank, Herr Hecken. – Meine verehrten Damen und Herren, herzlichen Dank für die engagierte Diskussion. Sie hat heute wieder einmal gezeigt, wie wichtig es ist, für ein innovatives Produkt und die Beurteilung dessen in einem seltenen Erkrankungsbild die medizinische Sicht von Behandlern, aber auch die Sicht der Patienten einzubeziehen, die jetzt leider Gottes noch nicht zu Wort gekommen sind; denn die Patientenrelevanz und die zukünftige Positionierung dieser innovativen Therapieoption ist meines Erachtens am besten im Expertenaustausch durchzuführen. Von unserer Seite möchten wir noch einmal der Hoffnung Ausdruck verleihen, dass Sie als die Experten des G-BA die medizinisch relevanten Punkte in die abschließende Bewertung mit einfließen lassen und im Sinne der zukünftigen Behandlung für die PAH-Patienten in Deutschland urteilen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie sich dieser sehr spannenden Diskussion hier gestellt und die Fragen beantwortet haben. Somit ist die Anhörung an dieser Stelle beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Ende der Anhörung: 14.15 Uhr