

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Macitentan

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Frau Dr. Irrgang
Herr Jülich

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

Herr Dr. Gerards
Frau Dr. Hiemeyer

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr

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

Frau Schmid
Frau Smolka

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

Herr Prof.Dr. Hoeper

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

Herr Dr. Klose

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

Herr Levin
Herr Dr. Rasch

Mündliche Anhörung



Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse, die in SERAPHIN erbracht worden sind, sind in hohem Maße patientenrelevant. Opsumit verfügt über ein Wirksamkeits- und Anwendungsprofil, das einen hohen Nutzen gegenüber den derzeit verfügbaren Therapiealternativen liefert. Auch wenn wir dies gegenüber der Anforderung des G-BA aus methodischen Gründen nicht zeigen können, sehen wir diesen Nutzen an der Tatsache, dass Opsumit schnell und nachhaltig Einzug in die Versorgungsrealität in Deutschland gefunden hat. Aus diesem Grund sehen wir einen Zusatznutzen, der aus methodischen Gründen als nicht quantifizierbar zu beschreiben sein mag. Dennoch ist er unbestreitbar; denn wir sehen, dass die klinischen Anwender die Vorzüge des Wirkstoffs Macitentan in der täglichen Praxis validieren können und konnten und diesem gegenüber zahlreichen anderen Alternativen den Vorzug geben. Der therapeutische Zusatznutzen von Opsumit zeigt sich auch bei der Erteilung der Orphan Drug Designation bei der Zulassung, und dies bei Verfügbarkeit mehrerer Therapiealternativen.

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

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

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

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

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

Wie ist jedoch das Ganze in der klinischen Praxis umzusetzen, wie ist das zu übertragen? Es gibt relevante Wirksamkeitselemente, und zwar die verbesserten pharmakologischen Eigenschaften von Macitentan, gezeigt in einem sehr umfangreichen präklinischen Programm mit mehr als 15 Studien, das die erhöhte Gewebedurchdringung des Medikaments gezeigt hat, die für die Erreichbarkeit der Rezeptoren wichtig ist, und natürlich die optimierte Rezeptorblockade, die für die Wirkung des Medikaments in diesem Bereich wichtig ist, ebenso eine signifikante Wirksamkeit in Bezug auf die Krankheitsprogression, die wir jetzt, eben mit dem SERAPHIN-Programm, in der ersten wirklichen Langzeitstudie in diesem Bereich belegen konnten. Gleichzeitig konnten konsistente Ergebnisse sowohl in der Monotherapie als auch – für die Therapie und für die spätere Entwicklung der Guideline und für die klinische Praxis viel wichtiger – in Kombination mit PDE-5-Hemmern erreicht werden. Diese Kombination wird heute, 2016, von deutschen Leitlinien für die typischen PAH-Patienten stark empfohlen.

Dies alles ist gekoppelt mit einem guten Sicherheitsprofil, das aus der Studie, aber auch aus den Post-Marketing-Daten gezeigt werden kann, ohne die bedeutsamen Nebenwirkungen wie Ödeme und Leberwerterhöhungen, bekannt von anderen Endothelin-Rezeptorantagonisten, die wesentliche Hürden für die Patienten und Kliniker darstellen, weil Patienten ständig untersucht bzw. regelmäßig kontrolliert werden müssen. Außerordentlich wichtig ist das geringe Potenzial für Interaktionen mit verschiedenen Medikamenten, was für die Langzeittherapie dieser Patienten sehr wichtig ist. Das kann man verstehen:

Patienten bekommen nicht nur ein Medikament, sondern mehrere, und dies über längere Jahre, und die Interaktionen zwischen Medikamenten sind enorm wichtig. Nicht zu vergessen ist die einmalige orale Gabe. All dies zusammen stellt ein optimiertes Profil für einen Endothelin-Rezeptorantagonisten dar. Diese Eigenschaften sind für den klinischen Alltag und vor allem für die Langzeittherapie mit diesem Medikament besonders relevant.

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

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

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

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

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

Ich möchte zusammenfassend abschließen: Differenzierungsmerkmale von Macitentan weisen darauf hin, warum Opsumit als dritter Endothelin-Rezeptorantagonist einen Orphan-Drug-Status von den regulatorischen Behörden in 2011 bekommen hat, mit der Zulassung bestätigt bekommen hat und immer

noch besitzt, was einen zusätzlichen Nutzen voraussetzt, warum es in den evidenzbasierten internationalen Leitlinien – ich erinnere an die ESC/ERS-Guidelines von 2015 – eine Empfehlung ersten Grades bekommen hat, und zwar für die Kombinationstherapie, und sich folglich innerhalb kurzer Zeit, wie Herr Zuther schon erwähnt hat, zu einer Präferenzoption im klinischen Alltag entwickelt hat. Somit ist unserer Meinung nach der wesentliche Zusatznutzen dieses Medikaments erwiesen, auch wenn er sich methodologisch unter den gesetzten Kriterien aus praktischen Gründen nicht umsetzen und nicht quantifizieren lässt. – Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Wieseler: Wenn Sie hier von 10 bis 15 Prozent sprechen, dann sind das ja relative Unterschiede. Sie beziehen sich auf das Hazard Ratio. Wenn ich in Ihre Fallzahlschätzung schaue, dann errechnen Sie diese relativen Unterschiede aus absoluten Unterschieden von 1,4 bis 2,1 Prozent; das ist natürlich schon eine andere Größenordnung. Wenn Sie auf Todesfälle Bezug nehmen, dann ist es so, dass Sie in der SERAPHIN-Studie in Ihrem kombinierten Endpunkt für Todesfälle keinen Unterschied gesehen haben. Ich glaube, dass relativiert die Erwartung, die Sie haben können, vielleicht noch einmal. Also, Ihre 10 bis 15 Prozent sind relative Unterschiede; absolut bewegt sich das im unteren einstelligen Prozentbereich, und aus den Daten sind bisher auch in der SERAPHIN-Studie für die Todesfälle keine Unterschiede zu sehen. Ich sage dies nur, weil Sie Bezug auf die Krebserkrankungen genommen haben.

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

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

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

Ein weiterer Punkt betrifft die Relativität und die absoluten Einwirkungen auf das Überleben oder auf den primären Endpunkt. Wir haben ganz bewusst im Design den primären Endpunkt mit einem Hazard Ratio beschrieben. Dieses Hazard Ratio beziffert das Risiko, ein Morbiditäts-/Mortalitätsereignis zu jedem Zeitpunkt der Studie, von Tag eins nach Randomisation bis zum Ende der Behandlungsperiode, abzubilden. Zu jedem Zeitpunkt in dieser Studie war das Risiko 45 Prozent niedriger als im Vergleichs-

rahmen. Das entspricht einer absoluten Reduktion von lediglich 16 Prozent. Wenn Sie aber davon ausgehen, dass wir ohne Therapie nach 2,8 Jahren eine 50-prozentige Mortalität hatten und nun nach sechs Jahren eine 50-prozentige Mortalität haben, kann man sicherlich nicht verleugnen, dass therapeutische Interventionen das Überleben verbessert haben.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Mayer: Noch einmal eine Nachfrage: Sie haben die Zahl von einem Drittel der Patienten, die potenziell für eine gewisse Zeit untertherapiert waren, genannt. Aber was ist mit denjenigen Patienten,

die auch eine Kombitherapie hätten bekommen können, bei denen Sie also sagen, der Hauptvergleich bei den meisten sei Macitentan plus Sildenafil versus Sildenafil gewesen? Auch diejenigen hätten ja möglicherweise zu Sildenafil etwas hinzubekommen können; bei einer patientenindividuellen Therapie in der Realität gibt es ja eine Eskalationsmöglichkeit. – Das ist meine erste Frage.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Preiss.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Ich glaube, zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie – – Da ist ja auch ein IQWiG-Gutachten, das ganz entscheidend ist. Das IQWiG sagt ja ziemlich eindeutig: Hier gab es nur Placebo-Kontrolle, keine aktive Kontrolle, und deswegen sind unsere Kriterien nicht erfüllt. Dazu haben wir in unserer Stellungnahme klar gesagt, dass wir das methodisch tatsächlich als ein wenig fragwürdig und wissenschaftlich enttäuschend empfinden, weil wir die Möglichkeit nicht sehen.

Das IQWiG verlangt hier ein Studiendesign, das es bisher weltweit auf diesem Feld noch nie gegeben hat, und die Fallzahlen wurden eben diskutiert. Wir haben eine eigene Fallzahlenberechnung bekommen. Wir haben einfach die Studiendaten, die es mit SERAPHIN gibt, mit COMPASS 2 verglichen. Wir kommen auf knapp 2.000 Patienten für einen signifikanten Unterschied, und da ist dann noch nicht über die klinische Relevanz des Unterschiedes gesprochen, und dies ist doppelt so groß wie die größte Studie bisher. Das heißt, wenn man sich darauf beschränkt und sagt, es gibt diese Studien nicht, dann brauchen wir eigentlich auch nicht weiter zu reden. Aber aus Sicht der Kliniker haben wir natürlich relevante und wesentliche Gründe anzunehmen, dass es tatsächlich große Unterschiede zwischen den einzelnen ERAs gibt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

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

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

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

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

Zum Zweiten glaube ich, dass im indirekten Vergleich eine haushohe Überlegenheit von Macitentan in der Effektivität, aber auch in der Sicherheit gegenüber Bosentan deutlich wird; das ist ja auch ein wichtiger Punkt. Das ist aus meiner Sicht ja nicht in dem Stadium, dass hierzu noch Fragen kommen. Deswegen war das auch eine ganz eindeutige Stellungnahme.

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

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

Herr Dr. Mayer: Herr Hoeper, ich möchte noch einmal kurz nachfragen. Sie waren aber doch selber Autor der 2009er-Leitlinie, die nach Dana Point publiziert worden ist, und darinsteht doch eine Level-1a-Empfehlung: Sildenafil, Bosentan, Ambrisentan in der Klasse II und III. Das war zum Zeitpunkt der Macitentan-Studienplanung bzw. Durchführung. Also, das war damals schon 1a-Empfehlung. Deswegen verstehe ich nicht, warum ein aktiv kontrolliertes Design nicht möglich war. Sie hätten doch im

Endeffekt einen der beiden ERAs in der Kontrollgruppe laufen lassen können; die hätten beide Sildenafil oder nicht Sildenafil bekommen können, das heißt, Mono- oder Kombitherapie. Dann hätte man die Überlegenheit gegenüber Bosentan oder Ambrisentan doch nachweisen können.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

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

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Nein, initial war das nicht erlaubt. Wie gesagt, das konnte nicht erlaubt gewesen sein, weil die Patienten ja auf diese Therapie verblindet randomisiert werden mussten, und das geht bei Patienten, die schon einen ERA haben, natürlich nicht mehr. Das ist rein studientechnisch nicht möglich. Nach dem Verschlechterungsereignis hätten die Patienten auch jeden anderen ERA bekommen können, inklusive aktiv Macitentan. Aber man kann ja nicht einen ERA zusätzlich zu einem anderen ERA untersuchen. Das wäre nun tatsächlich falsch.

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

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

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

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

Ich habe aber noch eine ganz andere Frage: Wieso hat Macitentan einen Orphan-Drug-Status und Selexipag nicht? Das verstehe ich nicht. Nach meiner Lesart hat es den gleichen Zulassungsstatus; das eine hat einen Orphan-Drug-Status, das andere nicht. Das eine, das Selexipag, hat ganz normal

die Nutzenbewertung durchlaufen, wie das IQWiG das bewertet hat, auch Zusatznutzen nicht belegt, während das hier in Rede stehende Präparat einen Orphan-Drug-Status hatte. Vielleicht können Sie mir diese Frage beantworten; vielleicht habe ich es aber auch im Zulassungstext überlesen.

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

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

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

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

(Zuruf von Frau Bickel)

– Na ja, gut.

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

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

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

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

Was das Selexipag anbetrifft, so haben wir Folgendes auch in der letzten Anhörung angesprochen: Wir haben das aufgrund der Diskussionen mit der EMA freiwillig zurückgezogen. Diese zusätzlichen Daten und die Diskussion darüber hätte die Zulassung des Präparats noch sehr lange verzögern können; so haben wir uns entschlossen, den Antrag auf den Orphan-Drug-Status freiwillig zurückzunehmen, um

den Zulassungsprozess des Medikaments zu beschleunigen. Das hat mit den eigentlichen Studienresultaten und dem Zusatznutzen von Selexipag unserer Meinung nach relativ wenig zu tun, sondern ist eher auf den Prozess mit den regulatorischen Behörden zurückzuführen. – Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Meine Äußerung geht in die gleiche Richtung. Das, was Sie gerade angesprochen haben, ist ja nach wie vor der zentrale Punkt: Haben wir für Bosentan tatsächlich im

Vergleich zu irgendetwas, insbesondere einem anderen ERA, einen Zusatznutzen gezeigt? Im direkten Vergleich – da sind wir uns alle einig – auf gar keinen Fall.

Aber für mich ist einer der zentralen Begriffe der IQWiG-Begutachtung diese patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie. Herr Klose hat es eben schon gesagt: Das ist und war in der Vergangenheit der PDE-5-Hemmer, das ist lange, lange Jahre, bis zum letzten oder vorletzten Jahr, Bosentan gewesen. Für Patienten, die stabil mit Sildenafil behandelt sind, haben wir aus der SERAPHIN-Studie direkt den Nachweis, dass die Zusatztherapie hier auch einen Zusatznutzen bringt; das ist unbestritten. Wie gesagt, das hat es noch nie gegeben, und COMPASS 2 mit Bosentan ist daran gescheitert, das zu zeigen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Neben all diesen Aspekten ist aber der wesentliche Grund für die Nichtvergleichbarkeit die unterschiedliche Definition der Komponente „Verschlechterung der PAH“ im primären Endpunkt. Diese Komponente ist der dynamische Teil in diesen Endpunkten, und er wurde in COMPASS 2 in Ermangelung des Wissens in damaliger Zeit ungenügend definiert. Heute weiß man, dass Krankheitsprogression zwei Dinge sind: Verlust an Gehstrecke von 15 Prozent vom Ausgangszeitpunkt und zeitgleich eine Verschlechterung der Funktionsklasse. Wenn der Patient das zeigt, weiß man, dass die Krankheitsprogression eingetreten ist und das Risiko für Sterblichkeit massiv erhöht ist; es gibt Daten aus den USA, die zeigen, dass nahezu alle Todesfälle innerhalb von acht bis zehn Monaten nach einem solchen Ereignis eintreten.

In COMPASS 2 wurde diese Komponente – dies reflektiert den Lernprozess in der Gemeinschaft – hauptsächlich über eine vom Patienten vorzunehmende Einschätzung, eine sogenannte Global Self-assessment Scale, definiert. Der Patient wurde also einfach gefragt: Fühlst du deine Situation als unverändert oder als leicht, moderat oder deutlich besser oder schlechter? Wenn der Patient dort sagte, ich fühle mich eigentlich unverändert oder sogar ein bisschen besser, konnte der Patient per Definition kein Krankheitsprogressionsereignis im Sinne dieser Studie haben. Wir wissen aber heutzutage, dass die Erkrankung deutlich voranschreiten kann – mit eingeschränkter Rechtsherzfunktion, deutlich

schlechterer Hämodynamik, deutlich erhöhten Biomarkern –, ohne dass der Patient dies klinisch in seinem Erscheinungsbild präsentiert oder bereits präsentierte oder wahrnimmt. Aufgrund dieser großen Unterschiede in der Definition der wesentlichsten Anteile des Endpunktes kann man COMPASS 2 und SERAPHIN leider zwischen den Studien nicht vergleichen.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu?

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hoeper, dann Herr Mayer, und dann würde ich auch gerne Schluss machen. Wir müssen uns noch über die Kosten unterhalten. Da haben Sie ja

noch die Verwurfsproblematik angesprochen. Ich glaube, die Frage, ob wir Evidenz haben oder nicht, haben wir jetzt von allen Seiten hinreichend gegrillt und beleuchtet. – Bitte schön, Herr Hoeper.

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

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

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

Herr Dr. Mayer: Zu Ihren letzten Worten noch abschließend: Es ist trotzdem ein freihändiger, nicht adjustierter indirekter Vergleich, den Sie gerade vorgenommen haben, ein Mangel, der meines Erachtens hätte geheilt werden können, denn wir haben jetzt über Kombinationstherapien, ja oder nein, zu dem damaligen Zeitpunkt gesprochen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ende der Anhörung: 11.22 Uhr