

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Riociguat (D-527 + D-528)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Juli 2020  
von 12:24 Uhr bis 13:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Jannowitz  
Frau Schmid  
Frau Smolka  
Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**:

Herr PD. Dr. Lange  
Herr Prof. Dr. Rosenkranz

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**:

Herr Prof. Dr. Sauerbruch  
Herr PD Dr. Halank

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Leuchte  
Herr Prof. Dr. Ghofrani

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:24 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, mit immerhin noch 25 Minuten Verspätung herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Stellungnahmeverfahren Riociguat, zwei Verfahren, also Doppelverfahren, zum einen im Anwendungsgebiet CTEPH und PAH; die beiden Verfahren D-527 und D-528. Wir haben in beiden Bereichen nach Überschreiten der 50-Millionen-Euro-Grenze Dossierbewertungen des IQWiG vom 10. Juni dieses Jahres, zu denen Stellung genommen haben: jeweils der pharmazeutische Unternehmer, MSD Sharp & Dohme, dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, und es gibt eine Stellungnahme des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir heute wie üblich, ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein: Frau Jannowitz, Frau Schmid, Frau Smolka und Herr Weißflog. Als klinische Experten müssten dabei sein: zum einen Herr Privatdozent Dr. Lange und Herr Professor Dr. Rosenkranz für die DGK, Herr Rosenkranz fehlt, ist noch verschollen, aber die DGK ist ja vertreten, Herr Professor Dr. Sauerbruch und Herr Privatdozent Dr. Halank für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Herr Professor Dr. Leuchte und Herr Professor Dr. Ghofrani für die DGP, und Herr Rasch vom vfa ist immer noch da. Jetzt frage ich: Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zu den beiden Dossierbewertungen jeweils aus Anlass des Überschreitens der 50-Millionen-Euro-Grenze aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen, und dann würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? – Herr Weißflog, Sie haben sich zuerst bewegt und gemeldet. Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Weißflog (MSD):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke an dieser Stelle wieder für die Möglichkeit, auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Weil wir uns nicht persönlich in Berlin treffen können, möchte ich Ihnen kurz das Team vorstellen, das heute mit mir in genügendem Abstand im Raum ist. Da haben wir Frau Jannowitz, die bereits maßgeblich an der Dossiererstellung beteiligt war, außerdem Tamara Schmid aus dem Bereich Market Access hier bei MSD, meine Kollegin Wenefrieda Smolka aus der Medizin, und mein Name ist Jan Weißflog; ich koordiniere den Bereich Nutzenbewertung bei MSD.

Bei der pulmonalen Hypertonie handelt es sich um eine seltene und für die Patienten sehr belastende Erkrankung der Pulmonalarterien. Riociguat ist als einziger Wirkstoff für zwei Formen der pulmonalen Hypertonie zugelassen, bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie, kurz CTEPH, und der pulmonal-arteriellen Hypertonie, PAH. Riociguat hat sich seit der ersten Orphan-Drug-Nutzenbewertung 2014 in der klinischen Praxis bewährt und gehört mittlerweile selbst zum Therapiestandard. Bei CTEPH ist Riociguat seit der Erstbewertung insoweit immer noch die einzige in Deutschland verfügbare zugelassene medikamentöse Therapieoption, und bei PAH ist Riociguat mittlerweile selbst vom G-BA zur zvT bestimmt worden.

Für die Erstbewertung lag uns jeweils nur Teil I der Studien CHEST und PATENT vor. Jetzt können wir jeweils Teil II der Studien vorlegen, sodass es die dargestellte Datenbasis durchaus hergibt, auch unter den Kriterien einer Nutzenbewertung außerhalb der Orphan- Bedingungen valide Ableitungen zum patientenrelevanten Nutzen zu ziehen. Was haben wir also gemacht? Wir sind der Herausforderung gefolgt, 24-Wochen-Daten vorzulegen. Mit unserem analytischen Ansatz der maximalen konservativen

Ersetzung im Kontrollarm können wir erstens vergleichende Ergebnisse zum Riociguat über die geforderten 24 Wochen zeigen; zweitens haben wir damit die konservativste Herangehensweise gewählt, um Schadens- und Nutzenendpunkte zu Woche 24 auszuwerten, und drittens können wir zeigen, dass sich die signifikanten Vorteile zu Woche 16 und zwölf aus den Zulassungsstudien auch zu Woche 24 bestätigen. Wir haben dies in unserer Stellungnahme detailliert und auch graphisch beschrieben. Auf die weiteren Punkte aus der IQWiG-Bewertung, vor allem bezüglich der adäquaten Umsetzung der vom G-BA bestimmten zVT, gehen wir sicher in der Diskussion noch ein. Wir haben uns in der Stellungnahme dazu nochmals geäußert.

Damit möchte ich es schon zusammenfassen: Für diese Nutzenbewertung von Riociguat haben wir eine neue bewertungsrelevante Evidenz mit neuen Daten und neuen Analysen vorgelegt. Bei CTEPH liegt damit ein intakter 24-Wochen-Riociguatarm vor, und die 24-Wochen-Werte des Kontrollarms wurden maximal konservativ ersetzt. Für die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke und der WHO-Funktionsklasse sind damit die signifikanten Vorteile von Riociguat gegenüber Best-Supportive-Care bei CTEPH zu Woche 16 und 24 belegt.

Für die Nutzenbewertung von Riociguat bei PAH liegt ebenfalls ein intakter 24-Wochen-Arm vor. Auch hier wurden die 24-Wochen-Werte des Kontrollarms maximal konservativ ersetzt, und für die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke unter gesundheitsbezogener Lebensqualität sind selbst unter diesen sehr konservativen Annahmen die Vorteile von Riociguat gegenüber der Kontrolle zu Woche 12 und 24 belegt. Das heißt für die Patienten und Patientinnen konkret, dass sich die Krankheitssymptome und die körperliche Leistungsfähigkeit signifikant verbessern und dieser Therapieeffekt über 24 Wochen und darüber hinaus erhalten bleibt. Damit ist der patientenrelevante Nutzen, der sich in den letzten Jahren in der praktischen Therapie von CTEPH und PAH gezeigt hat, auch über bewertungsrelevante Studiendaten belegt. – Vielen Dank. Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Weißflog, für diese Einführung. – Ich will nur fürs Protokoll feststellen, dass Herr Professor Rosenkranz zwischenzeitlich auch zugeschaltet ist. Ich schaue jetzt in die Runde: Wer hat die erste Frage? Wer möchte? – Frau Wieseler, IQWiG, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank. – Ich würde gern noch einmal auf die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation CTEPH zurückkommen. Wir hatten in der Dossierbewertung zwei Punkte adressiert. Zum einen ging es um die NO-Donatoren; das scheint nach Ihren Stellungnahmen jetzt weniger relevant zu sein. Aber ein Punkt, der für uns weiterhin offenbleibt, sind die begleitenden physiotherapeutischen Maßnahmen. Sie sind in dieser Indikation ein ganz relevanter Teil von Best-Supportive-Care. Dass das für uns so einen Stellenwert hat, liegt unter anderem an verschiedenen Arbeiten, die aus Ihrem Kreis kommen. Mir liegen zum Beispiel zwei Arbeiten aus dem Jahr 2012 vor, an denen Herr Rosenkranz, Herr Halank und Herr Leuchte beteiligt waren, also durchaus klinische Sachverständige, die wir heute hier in der Runde haben. Aus diesen Arbeiten geht eigentlich hervor, dass die Physiotherapie einen relevanten Effekt zum Beispiel auf die 6-Minuten-Gehstrecke hat, also die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten durchaus zum Positiven beeinflussen kann. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass das der Fall ist, und beschreiben dann, dass Sie die Physiotherapie nicht für einen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie halten würden, weil dadurch ein Studienergebnis verfälscht werden würde, weil die Physiotherapie sowohl einen Einfluss auf die Patienten im Riociguatarm als auch auf die Patienten im Kontrollarm hätte.

Das mag kritisch sein, wenn ich einen Effekt gegen Placebo messen möchte, aber es ist eigentlich genau das, was wir sehen möchten, wenn wir den Zusatznutzen im Vergleich zu dem Therapiestandard beschreiben. Für mich ist die Frage: Ist dieser Effekt, den die Physiotherapie hat, nicht genau das, was

wir sehen wollen, was uns in dieser Bewertung des Zusatznutzens interessiert? Warum halten Sie die Physiotherapie – basierend auf Ihren eigenen Ergebnissen – nicht für einen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Smolka hat sich dazu gemeldet. Bitte schön, Frau Smolka.

**Frau Smolka (MSD):** Gemäß den Leitlinien müssen die Patienten vor der Physiotherapie medikamentös bestmöglich behandelt und stabilisiert sein. Das heißt, CTEPH-Patienten benötigen eine Vortherapie mit Riociguat oder, falls es dafür Gründe gibt, eine Off-Label-Therapie. Diese Vortherapien standen vor CHEST nicht zur Verfügung, und Riociguat war noch nicht verfügbar. Die Off-Label-CTEPH-Therapien waren in den letzten drei Monaten vor Randomisierung verboten. So war der Ausschluss von physiotherapeutischen Maßnahmen aus der CHEST-1 leitliniengerecht, und passt zur Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch einmal Frau Wieseler, dann würde ich gern die Experten fragen. Eben sind namentlich Herr Rosenkranz, Herr Halank und Herr Leuchte adressiert worden. Aber zunächst Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Die Tatsache, dass der Einsatz der Physiotherapie zunächst bei Patienten geschehen soll, die medikamentös stabil eingestellt sind, ist nachvollziehbar, aber das bedeutet immer, medikamentös unter den verfügbaren Therapien stabil eingestellt. Das ist bei der Fragestellung der Nutzenbewertung: Ist das die Best-Supportive-Care? Das heißt, auch der Einsatz der Physiotherapie im Zusammenhang mit der Best-Supportive-Care wäre hier aus unserer Sicht leitliniengerecht. Da können Sie nicht, wenn Sie den Zusatznutzen von Riociguat zeigen möchten, verlangen, dass alle Patienten erst einmal stabil auf Riociguat eingestellt sind. Das ist in der Fragestellung nicht sinnvoll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Möchte MSD darauf antworten, oder sollen wir sofort die Experten befragen?

**Herr Weißflog (MSD):** Ich denke, dass die Experten das besser einordnen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann fange ich mit den drei eben erwähnten Experten an, die an den Publikationen beteiligt waren, die Frau Wieseler genannt hat. Fangen wir mit Herrn Rosenkranz an, dann Herr Halank und dann Herr Leuchte. Dann können die drei anderen selbstverständlich auch. – Bitte schön, Herr Rosenkranz.

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Zunächst einmal einen wunderschönen guten Tag auch von meiner Seite. – Zu dieser Thematik: Ich glaube, aus Patientenversorgungssicht muss man zunächst einmal einen ganz wichtigen Aspekt in den Vordergrund stellen, und das ist, dass Patienten mit Lungenhochdruck eigentlich jedweder Ursache durch körperliche Aktivität viel mehr gefährdet sind. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt für die Sicherheit, auch im Studienkontext. Warum ist das so?

Diese Patienten haben aufgrund der chronischen Nachlasterrhöhung des rechten Herzens eine Rechts Herzinsuffizienz, und die kann bei körperlicher Aktivität aggraviert werden. Deshalb hat man in diesem Zusammenhang seither von körperlicher Aktivität abgeraten, sodass das, glaube ich, ein ganz wichtiger Aspekt für das Verständnis ist: Man kann nicht einfach sagen, Best-Supportive-Care, gerade in Abwesenheit von medikamentösen Therapieoptionen, das machen wir eben so mit. Das ist grundsätzlich als gefährlich anzusehen.

Wir haben bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie zunächst gelernt, dass, wenn die Patienten einmal gut eingestellt sind, man, wenn man so will, die Folgen einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz, nämlich die Dekonditionierung, die dem dann folgt, ganz gut beeinflussen kann, indem man die Patienten zusätzlich einem wohldosierten Training zuführt, sodass es aus meiner Sicht nicht legitim wäre und aus Sicherheitsaspekten sogar absolut davon abzuraten ist, solche Patienten unkritisch einem körperlichen Training zuzuführen, solange sie nicht optimal behandelt sind. Im Kontext der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie hätten wir als potenzielle Therapieoption die Operation, danach Training, okay. Wir hätten heutzutage auch die Intervention, BPA, auch da anschließend Training im Kontext der medikamentösen Therapie, okay. Wenn die Patienten einmal gut eingestellt sind, ist das ein Konzept, das man verfolgen kann. Im Jahre 2012 hat man das untersucht, einmal bei Patienten mit PAH, dann aber auch bei Patienten mit CTEPH, die zu diesem Zeitpunkt in Abwesenheit zugelassener Therapien zum größten Teil Off Label mit anderen pulmonalen Hypertoniemedikamenten behandelt waren. Ich glaube, der Sicherheitsaspekt ist hier ein ganz wichtiger.

Im Studienkontext muss man sagen, hätte man innerhalb dieses Zeitraumes ein Trainingskonzept erlaubt – das ist vorhin angesprochen worden –, verfälscht man damit sein Studienergebnis, weil man gleichzeitig eine zweite Intervention hat, sodass es aus meiner Sicht für diesen zeitlichen Rahmen der Studienteilnahme völlig legitim und auch alternativlos ist, ein Medikament gegen Placebo zu testen. Im Anschluss an die Studie kann man Trainingsprogramme erlauben. Aber ich glaube, dass der Sicherheitsaspekt ein ganz wichtiger und wahrscheinlich sogar der entscheidende für diese Frage ist. Nur zum Verständnis: Die Patienten sind schwerkrank, sie sind gefährdet, Rechtsherz zu dekomensieren, wenn wir sie unkritisch einem Trainingskonzept zuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenkranz. – Ergänzend vielleicht Herr Halank und Herr Leuchte, dann habe ich Herrn Marx auf der Fragestellerliste. Haben Sie noch etwas zu ergänzen, Herr Dr. Halank? – Offenbar nicht. Ich sehe ihn auch nicht. – Herr Leuchte vielleicht?

**Herr Prof. Dr. Leuchte (DGP):** Nein, ich glaube, den Ausführungen von Herrn Rosenkranz gibt es nicht viel hinzuzufügen. Tatsächlich ist die Sequenz, die das entscheidend macht, dass die Patienten optimal medikamentös behandelt sein müssen, bevor sie eine körperliche Belastung eingehen dürfen. Ich glaube, das ist ein ganz wesentlicher Punkt, insbesondere im klinischen Setting. Das ist tatsächlich die Voraussetzung für eine physikalische Unterstützung jedweder Art. Wir haben bis vor gar nicht allzu langer Zeit die Patienten mehr oder minder ins Bett und auf die Couch verfrachtet, weil wir sagten ihr müsst jegliche Überlastung vermeiden. Es gab und gibt immer mehr neue Daten zu dieser rehabilitativen Therapie; das ist richtig. In dem Kontext ist es entscheidend, zu wissen, dass wir im letzten Jahrzehnt eine medikamentöse Weiterentwicklung hatten, sodass sich unser Paradigma, dass wir gesagt haben, körperliche Ruhe ist das Entscheidende, dadurch geändert hat, dass wir medikamentöse Therapien einsetzen können, dass die Patienten überhaupt eine relevante körperliche Belastung eingehen können und nicht drohen, Rechtsherz zu dekomensieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann direkt dazu Herr Marx vom GKV-SV.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Meine Frage dazu ist ganz konkret, dass Sie jetzt wegen der Gefahr der Rechtsherzdekompensation das Training so stark kritisiert haben. Inwiefern ist eine Physiotherapie in der Form als belastendes Training zu sehen, und inwiefern ist das vielleicht als eine Abgrenzung zu sehen? Könnten Sie darauf bitte noch eingehen?

Eine weitere Frage ist: Wenn die Gefahr zur Dekompensation derart groß ist, inwiefern ist dann die Erhebung der 6-Minuten-Gehstrecke zu bewerten? Ist es nicht auch eine Gefahr für die Patienten, sie überhaupt gehen zu lassen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Wer möchte, wer winkt? – Herr Professor Ghofrani, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP):** Kurz ergänzend zu dem, was bisher gesagt wurde und auch zur Frage von Herrn Marx: Im Nachgang dessen, was Herr Rosenkranz und Herr Leuchte gesagt haben, möchte ich auch zu bedenken geben, dass in den internationalen Leitlinien die Bewegungs- und Physiotherapie unter kontrollierten Bedingungen aufgeführt ist. Wie Herr Rosenkranz gesagt hat, ist das nicht eine alltägliche körperliche Belastung oder auch eine Erwähnung des 6-Minuten-Gehtestes, welche keine physikalische Therapie bzw. keine Rehabilitation oder Rekonditionierungstherapie meinen, sondern es ist ein Kurzzeittest unter medizinischer Observierung. Die Evidenzlage, selbst in den aktuellsten Leitlinien für die Trainings- und Rehabilitationstherapie, ist in allen Fällen niedriger als die Evidenzlage für die auf der Basis der randomisierten placebokontrollierten Studien zugelassenen Medikamente. Es ist eine in der Community mittlerweile quasi akzeptierte supportive Therapie, die aber nach wie vor untersucht werden muss. Insbesondere greift sie nicht in die Pathophysiologie der Erkrankung ein, wie es Herr Rosenkranz erwähnt hat. Dafür gibt es überhaupt noch keinen Nachweis. Was sie tut, ist, diese chronisch dekonditionierten Patienten zu rekonditionieren, und zwar bezüglich der Ausschöpfung der kardiopulmonalen Reserve, die die pulmonale Hypertonie noch zulässt; das Ganze aber unter kontrollierten Bedingungen. Dafür werden die in den hoffentlich spezialisierten Zentren entsprechend trainiert. Es ist leider auch nicht immer der Fall, dass diese Trainingstherapie von spezialisierten Zentren angeboten wird. Dazu kann vielleicht Herr Thimm noch Stellung nehmen.

Zusätzlich zur Frage von Herrn Marx: Der 6-Minuten-Gehtest ist eine submaximale Belastung, die – so ist es auch in den ATS-Guidelines beschrieben – in einer entsprechend abgemessenen Strecke unter medizinischer Observierung durchgeführt wird, submaximal deshalb, um genau das, was Sie angesprochen haben, Herr Marx, zu vermeiden, nämlich, dass die Patienten über ihre Leistungsgrenze hinausgehen. Während dieses Tests werden regelmäßig Fragen an die Patienten gestellt, wie sie sich fühlen und auf welchem Belastungsgrad nach der Borg-Skala sie sich gerade befinden. Der Test wird entweder vom Patienten beim Erreichen von Maximalsymptomen oder durch den Supervisor des Testes abgebrochen. Man misst während des Testes diskontinuierlich die Sättigung und die Pulsrate. Auch das erhöht die medizinische Sicherheit, ist aber nicht vergleichbar mit den alltäglichen Belastungen oder einer kontrollierten Trainingstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ghofrani, für diese Erläuterungen. – Sonst noch jemand von den Klinikern dazu? – Ich sehe keinen mehr. Dann Frau Teupen, dann Herr Mayer vom GKV-SV. – Zunächst Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Vielleicht noch eine Frage zur Physiotherapie: Wir haben die ASV zur PAH beschlossen. Ein Qualitätskriterium dabei ist, dass es eine Kooperation mit physiotherapeutischen Einrichtungen geben muss. Ich bin ein wenig irritiert, weil ich eigentlich die Physiotherapie als die Profession ansehe, die ihr Handwerk versteht und durchaus mit den Patienten nicht ein reines Trainingsprogramm macht, sondern es geht hier um Mobilisation. Es kann auch um Atemtraining gehen. Das sind sehr verschiedene Module. Habe ich eben etwas falsch verstanden? Ich denke schon, dass das bei den Patienten eigentlich zum Standard gehören sollte. Sie sehen mich etwas verwirrt, muss ich sagen. – Aber vielleicht war es nur ein Kommentar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, möchte jemand die Verwirrung von Frau Teupen auflösen, oder lassen wir sie einfach so im Raume stehen? – Frau Teupen, ich sehe keine Wortmeldung, dann lassen wir es so stehen. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich würde die Verwirrung noch deutlich vergrößern wollen. Ich sehe es nämlich sehr ähnlich wie Frau Teupen. In dem Ärzteblatt-Artikel von 2017 werden supportive Therapie und Maßnahmen, wozu auch die Physio gehört, begleitend nach Diagnosestellung vor Therapieeinleitung im Algorithmus ebenfalls ganz klar nach ganz vorne gestellt. Physiotherapie ist in jeder Hinsicht, in jeder Art von Reha oder unterstützender Maßnahme doch immer submaximal. Sie soll den Patienten hinführen, wieder eine alltägliche Bewegung machen zu können oder eine Mobilisation zu machen. Physiotherapeuten machen doch nie maximale Belastungen. Ich würde gerne von den Klinikern hören, wie Sie das Konzept der Physiotherapie oder Trainingskonzept – – Die machen keinen Trainingsplan wie ein Leistungssportler, sondern sie sollen langsam wieder anfangen, ihre Alltagsbewegungen adaptiert zu machen. Von daher verstehe ich den Algorithmus null. Physiotherapie gehört für mich für den Patienten initial, immer individuell auf seine Belastungsfähigkeit abstimmend, dazu. Ich denke, dass ein 6-Minuten-Gehtest im Einzelfall belastender ist als eine physiotherapeutische Maßnahme. Also, ich bin von den Klinikern noch nicht ganz überzeugt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern noch etwas dazu sagen? – Herr Ghofrani fängt an. Herr Professor Ghofrani.

**Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP):** Vielleicht ganz kurz zu Herrn Mayers Einwurf: Physiotherapie ist tatsächlich ein sehr weitgefasster Begriff. Sie haben natürlich Recht, wenn es darum geht, chronisch immobilisierte Patienten wieder in die Alltagsfähigkeit und in die Bewegungsfähigkeit zurückzuführen. Dann reden wir von einem Bereich der Physiotherapie. Im Zusammenhang mit Lungenhochdruck und dem, was von Frau Teupen und Frau Wieseler vorher angesprochen wurde, geht es um die kontrollierte Trainingstherapie. Die ist in diesen therapeutischen Guidelines und in den Algorithmen gemeint, wenn man von Trainingstherapie redet. Das geht auf die Analogie zurück, die einmal zur Linksherzinsuffizienz erhoben wurde, wo man gesehen hat, dass sich kontrolliertes körperliches Training zu einer gewissen Stabilisierung der Patienten und als adäquate Zusatztherapie zur besten medikamentösen Therapieeinstellung etabliert hat.

Bei Lungenhochdruck, wie es die Kliniker bereits erwähnt haben, ist Bewegung, insbesondere körperlich belastende Bewegung, zunächst einmal sehr kritisch zu sehen. Man muss da immer wieder auf die Pathophysiologie der Erkrankung hinweisen. Das ist, als wenn Sie in Ihrer pulmonalen Situation einen Riegel haben und das rechte Herz gegen diesen mechanischen Widerstand mit maximaler Belastbarkeit bereits unter Ruhebedingungen anpumpen muss. Diese rechten Ventrikel, insbesondere bei den schwererkrankten Patienten, befinden sich eigentlich in einem Dauerzustand, der kurz vor der Dekompensation ist.

Wenn man diese Patienten unter unkontrollierten Bedingungen oder in physiotherapeutischer Behandlung von mit pulmonaler Hypertonie nicht erfahrene Kolleginnen und Kollegen behandeln lässt, gefährdet man diese Patienten. Das gilt nach wie vor, obwohl die kontrollierte Trainingstherapie in die Therapiealgorithmen Eingang gefunden hat, allerdings mit vergleichsweise niedriger Evidenz. Das heißt, die Tatsache, dass sie dort auftauchen, muss man kritisch bewerten, auch vor dem Hintergrund des Levels der Evidenz, und sie ist in allen Leitlinien, die wir haben, niedriger als die Evidenz für die medikamentösen Therapien. Es gilt also, erst einmal diesen Riegel in der pulmonalen Zirkulation so maximal wie möglich durch die medikamentöse Therapie zu erweitern, um den rechten Ventrikel zu entlasten, bevor



man quasi die Zirkulation, die kardiopulmonale Reserve der Patienten ausschöpft, um – und das ist eigentlich der Sinn und das wollen wir auch für unsere Patienten – ihnen dann die Möglichkeit zu geben, aus ihrer kardiopulmonalen Reserve das Maximum, das tolerabel, das noch nicht gefährdend ist, herauszuholen, um ihre Muskulatur wieder zu rekonkonditionieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ghofrani. – Jetzt habe ich Frau Teupen und dann Herrn Mayer.

**Frau Teupen:** Vielen Dank für die Erläuterung. Vielleicht reden wir über unterschiedliche Dinge. Wir reden über den Heil- und Hilfsmittelkatalog des G-BA und dass die professionellen Physiotherapeuten genau das machen, was Herr Mayer sagte. Was Sie gerade beschrieben haben, ist eine ganz andere Art der Intervention, die keine GKV-Leistung ist. Habe ich Sie richtig verstanden?

**Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP):** Wir wiederum reden eigentlich über das, was vom IQWiG, was auch von Frau Wieseler kritisch angemerkt wurde, dass die Trainingstherapie eine Komponente des Best-Supportive-Care ist, welche bei allen Patienten angewendet hätte werden sollen, auch im zeitlichen Rahmen zu der CHEST-Studie. Frau Teupen, die Physiotherapie, die Sie ansprechen, was in dem Katalog und vielleicht auch in den ASV-Vereinbarungen aufgeführt ist, ist davon unbenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Thimm.

**Herr Thimm:** Zuerst einmal zur Physiotherapie: Es gibt in Deutschland nur eine zertifizierte Klinik, die dieses PAH-spezifische Training durchführt, sodass auf der einen Seite viele gar nicht in den Genuss kommen, dieses Training durchzuführen. Auf der anderen Seite muss man sehen, dass das nicht alle machen können. Im fortgeschrittenen Alter ist es gar nicht möglich, diese spezielle Physiotherapie für PAH durchzuführen. Das Zweite, was ich sagen will, ist: Die PAH ist eine progressive Krankheit. Das heißt, diese Trainingseinheiten führen zwar zur besseren Lebensqualität, zur besseren Leistungsfähigkeit, aber sie stoppen die Progression der Krankheit nicht. Ich denke, dass die Arzneimittel, die wir zur Verfügung haben, diese Progression wenigstens verzögern, im besten Fall vielleicht sogar aufhalten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Thimm. – Jetzt Herr Rosenkranz, der sich dazu gemeldet hat, und dann Herr Mayer.

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Ich wollte die Stellungnahmen von Herrn Thimm und Herrn Ghofrani ergänzen, um Ihnen von den Patienten ein Bild zu geben. Wir reden hier in den meisten Fällen über schwerkranke Patienten mit einer deutlichen Rechtsherzvergrößerung, die wir bei Erstdiagnose sehen. Das bedeutet klinisch für die Patienten, dass sie uns in vielen Fällen sagen: Ich schaffe es noch, fünf Treppenstufen zu laufen, und dann muss ich wegen Luftnot und/oder Schwindel Pause machen. Das zeigt die Schwere der Erkrankung an. Ich glaube, das, was Herr Ghofrani gesagt hat, ist ein wichtiger Punkt: Wir müssen klar trennen zwischen einer Physiotherapie und dann Trainingsprogrammen bei bereits vorbehandelten Patienten mit dem Ziel, die Leistungsfähigkeit on top sozusagen noch weiter zu verbessern. Ich glaube, das muss man klar trennen.

Ganz klar, und ich hoffe, das ist herausgekommen: Wir reden bei Riociguat über ein Medikament, das kausal im Lungenkreislauf die Situation verbessert und die Erkrankung als solche angeht. Bei Physiotherapie oder Trainingskonzepten versuchen wir, die Folgen, nämlich die Dekonditionierung, zu behandeln. Ich glaube, das sind ganz unterschiedliche Herangehensweisen. Aus meiner Sicht – und so ist es in den Leitlinien abgebildet – macht die Sequenz und nur der sequenzielle Einsatz Sinn, primär die

Grundbehandlung zu behandeln, und wenn eine Stabilisierung geschaffen ist, dann ein Trainingskonzept darauf zu setzen.

Davon unbenommen – wie es vorher schon gesagt wurde – ist die Physiotherapie als solche. Nun haben wir als Experten in den Expertenzentren über mehrere Jahre Erfahrung in der Behandlung dieser Patienten mit Riociguat. Ich kann aus meiner Warte – ich weiß nicht, wie es die anderen Experten sehen – nur sagen, dass wir diesen Patienten völlig eindeutig helfen können, wenn wir eine solche Therapie initiieren und sie damit erst in vielen Fällen in eine Situation überführen, in der man mit gutem Gewissen ein Trainingsprogramm anbieten kann. Ich glaube, diese klinische Erfahrung ist wichtig. Wir haben zusätzlich zu den Studienergebnissen, von denen wir gehört haben, mittlerweile eine relativ breite Erfahrung, die aus meiner Sicht ganz eindeutig das zeigt, was auch die Studie gezeigt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenkranz. – Er hat jetzt die anderen Experten angesprochen. Herr Professor Ghofrani hatte sich schon geäußert. Möchte jemand von den anderen – Herr Sauerbruch, Herr Halank, Herr Leuchte oder Herr Lange – noch irgendetwas ergänzend sagen, oder ist das Konsens?

**Herr PD Dr. Lange (DGK):** Das ist Konsens; das kann ich nur bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich Herrn Mayer, GKV-SV.

**Herr Dr. Mayer:** Dann würde ich aber gerne noch einmal differenzieren und besser herausgearbeitet haben, was Physiotherapie im ursprünglichen Sinne wirklich ist und was dieses Training, wie Sie es genannt haben, ist. Wir haben hier Patienten, die eine gewisse Spanne in ihrer Einschränkung von der NYHA-Klassifikation haben. Wie ich jetzt Herrn Ghofrani verstanden habe, sehen Sie immer den NYHA-IV-Patienten, der bettlägerig ist und nichts mehr machen kann. Es sind doch nicht alle Patienten in der Studie in dieser Endphase gewesen. Wir reden zu einem Zeitpunkt darüber, an dem es kein Riociguat gab. Das heißt, dass Patienten, die sozusagen die vier Stufen nicht gehen, aber sonst Sachen machen konnten, doch davon profitieren, wenn sie einer gewissen Physiotherapie und Bewegung mit Unterstützung zugeführt werden, die sie möglicherweise selbst nicht machen könnten. Meines Erachtens wird sich so etwas auch auf die Gehstrecke auswirken, wenn man nichts machen darf und dann praktisch seine Gehstrecke machen muss. Er würde möglicherweise in der Physiotherapie versuchen, das, was er muskulär noch kann, zu erhalten. Der Rest ist Abbau. So richtig verstehe ich es nicht, muss ich sagen.

Intensives Training ist etwas anderes, aber so, wie Sie, Herr Ghofrani, es vorher gesagt haben, wenn die unter Riociguat und Medikation sind, kämen sie auch ans Maximum. Dann verstehe ich es nicht, denn das Maximum ist nur vom Niveau her verschoben. Also, er ist besser, weil die Lungenstrombahn etwas erweitert ist, aber wenn Sie dann ans Maximum gehen, geht er auch in die Richtung Dekompensation. Das heißt, die Physiotherapie oder das Trainingskonzept muss auch da die Grenzen berücksichtigen und den Patienten vor der Dekompensation schützen. Das würde ich doch auch bei einem Konzept erwarten, das ohne Medikamente stattfindet, nämlich soweit der Patient kann, natürlich nicht bis zur Dekompensation. Also von daher finde ich das Maximale als Belastung unter Riociguat nicht besser, wenn ich ehrlich bin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mayer. – Herr Lange, Sie haben sich gerade am Kopf gekratzt. Ich werte das mal als Wortmeldung. Wenn Sie anfangen möchten, und dann gehen wir durch.

**Herr PD Dr. Lange (DGK):** Ich glaube, es ist unbenommen, dass man Patienten bewegen kann und diese sich dann in ihrer Belastbarkeit verbessern. Letzten Endes geht es hier darum, ob im Rahmen der Studie eine zweckmäßige Vergleichstherapie möglich war. Da ist erst einmal der Sicherheitsaspekt der gesamten Patientengruppe im Vordergrund zu sehen, dass man Patienten, die nicht therapiert, sondern gerade diagnostiziert sind – das ist bei diesen Patienten der Fall – nicht einer Trainingstherapie oder auch einer unkontrollierten Physiotherapie, sage ich einmal, aussetzen kann. Die Erfahrung – – Das ist unser Beitrag, das wollen Sie von uns wissen, wenn ich einen Patienten zur Reha oder nur zur Physiotherapie schicke. Diese Erkrankungen sind so wenig bekannt und so selten, dass sie die Ausprägung maximaler Art in zwei Richtungen erleben. Zum einen werden Patienten, die schwerkrank sind, überfordert und richtig trainiert – die dekompensieren, bekommen Herz-Rhythmus-Störungen, müssen stationär eingewiesen werden. Bei den anderen Patienten sagen die Physiotherapeuten: O Gott, der hat eine pulmonale Hypertonie; mit dem mache ich gar nichts. Deshalb ist die Erfahrung der Physiotherapie da so wichtig. Es ist nicht ausreichend, professioneller Physiotherapeut zu sein, und dann weiß man schon, wie man mit rechtsherzerkrankten Patienten umgeht. Das ist ganz wichtig an dieser Stelle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Lange. – Ergänzungen dazu? Sehe ich nicht. – Herr Mayer, Frage beantwortet?

**Herr Prof. Dr. Leuchte (DGP):** Vielleicht kann ich dazu was ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne.

**Herr Prof. Dr. Leuchte (DGP):** Es wurde schon so vieles gesagt. Sicherlich ist der Ansatz der rehabilitativen oder körperlichen Ertüchtigung im Verlauf der richtigen Sequenz der PAH-Therapie heutzutage wichtig und richtig. Aber wir haben auch eine zeitliche Entwicklung dieser Evidenz. Sie sprachen ursprünglich von einem *Deutschen Ärzteblatt*-Artikel von 2017. Das war deutlich nach der Zeit, als die Studie schon abgeschlossen war. Von daher haben wir eine Evidenz, die sich über die Zeit entwickelt hat. Wenn Sie die Publikation außerhalb der PAH-Indikation ansprechen, war es auch dort so, dass die Patienten damals zum großen Teil mit Off-Label-Anträgen und Off-Label-Therapien vorbehandelt waren, die diese Patienten zunächst pulmonal vaskulär therapiert und antherapiert haben. Es wurden dort nur die Patienten hingeschickt, von denen man sagte, man bringt sie nicht in Gefahr, wenn man sie körperlich belastet. Vielleicht sind das noch wesentliche Punkte. Ich glaube, dass das Zusammenspiel der medikamentösen Therapie und der körperlich unterstützenden Therapie – das ist ein sehr weitreichender Begriff – ganz essenziell und wichtig ist. Aber vergleichen wir es mit einer Pflanze: Wenn Sie eine Pflanze düngen, ohne ihr Wasser zu geben, dann wird das nicht funktionieren. Man sollte es erst mit dem Wasser probieren und dann düngen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel, Herrn Lenzen und Herrn Mayer. – Frau Bickel, KBV.

**Frau Bickel:** Bei mir geht es um einen anderen Themenkomplex, weil Herr Mayer geschrieben hat, dass es dazu noch Fragen gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann nehme ich Herrn Mayer dazu, und dann frage ich Herrn Lenzen, ob auch dazu; ansonsten wären Sie dann dran, Frau Bickel. – Herr Mayer dazu.

**Herr Dr. Mayer:** Was ich noch zu dem Letztgesagten nachfragen wollte: Ich meine, die Patienten hier sind, wie ich schon gesagt habe, relativ breit, und auch die initiale Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest war sehr variabel und weitreichend. Es geht um die Frage: Muss ich in einer Studie Physiotherapie

ganz ausschließen, auch für Patienten, die unzweideutig nicht an der Dekompensation sind und möglicherweise von dem Trainingseffekt profitieren würden, weil sie von der Gehstrecke her gar nicht so schlecht sind? Es geht doch gerade um die Verfügbarkeit und nicht um den kompletten Ausschluss. Darum ging es mir in der Frage. Es sind sicher auch Patienten drin, die von der Dekompensation weit entfernt gewesen sind, wenn man den Ausgang der Gehstrecken sieht. – Das nur so als Kommentar, aber ich sehe schon, ich bekomme keine offenen Ohren bezüglich dieses Findens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben uns jetzt schon 24-mal pirouettenartig gedreht. – Herr Lenzen, auch dazu oder anderes Thema?

**Herr Dr. Lenzen:** Ich würde den Themenkomplex gerne etwas erweitern, aber doch noch irgendwie dabei bleiben. Wir haben gerade gehört, dass die Physiotherapie gerade bei Patienten sinnvoll sein kann, die noch nicht kurz vor der akuten Dekompensation stehen, sondern die sich möglicherweise im Rahmen eines solchen Studienprogramms verbessern können. Wenn wir uns die CTEPH-Studie anschauen, sehen wir, dass im Placeboarm, sprich: im Kontrollarm, schon knapp ein Viertel der Patienten Response im 40 Meter Gehstest hat. Dazu meine Frage: Wie erklärt sich das überhaupt? Dann aber die andere Frage: Wären das nicht die Patienten gewesen, die sich mit Physiotherapie vielleicht zwischen Woche 16 und 24 – – Da sind Sie davon ausgegangen, dass die einfach so eingefroren bleiben und sich weder in die eine noch in die andere Richtung verbessern. Das spricht also die Frage der 24-Wochen-Berechnung an. Wäre es nicht zu erwarten gewesen, dass sich solche Patienten gerade im längeren Verlauf – die Studie war initial sehr kurz – noch verbessert hätten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Herr Ghofrani.

**Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP):** Wenn ich das kurz kommentieren darf: Die Studien wurden zu einem Zeitpunkt durchgeführt, als das Paradigma für die Behandlung und Betreuung von Patienten mit Lungenhochdruck noch ganz oben in der Hierarchie die Abarbeitung des therapeutischen Algorithmus körperliche Ruhe vorausgesetzt hat. In der Zeit, als die Studien durchgeführt wurden, gab es eine zunehmende Evidenz, aber immer noch auf der Basis von Gleit-/Fallserien und Fallberichten, dass diesen Patienten körperliches Training helfen kann, wenn es unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt wird. Das Spektrum der Belastbarkeit von den NYHA-Klassen abzuleiten, ist bei diesen Patienten häufig fehlleitend. Die NYHA-Klasse kann sehr variabel sein, ist angesichts der Wahrnehmung der Patienten extrem subjektiv. Insbesondere jüngere Patienten neigen dazu, zu dissimulieren und sich stark zu belasten, weil zum Beispiel der Auseinandersetzungsprozess mit der Tatsache, dass man an einer tödlichen und fortschreitenden Erkrankung leidet, für junge Patienten schwer zu akzeptieren ist, man aus der Zeit vor der Erkrankung gewohnt war, sich körperlich zu belasten und es Einschränkungen gegeben hat. Insofern sind die NYHA-Klassen sehr variabel.

Zu Herrn Lenzens Punkt bezüglich der Verbesserung in der Placebogruppe: Ich glaube, alle Anwesenden hier sind Experten genug im Rahmen der Beurteilung der klinischen Studien und Beobachtungen, die in Metaanalysen aus Placebogruppen zusammengeführt wurden, bei Studien ganz unterschiedlichen Hintergrunds, ganz unterschiedlicher Indikation. Allein der Einschluss von Patienten in kontrollierte klinische Studien hat sich als vorteilhaft für die Patienten erwiesen, selbst wenn sie in der Placebogruppe sind, weil die Betreuung in meistens für diese Erkrankung spezialisierten Zentren – und das sind die meisten Studienzentren – im Vergleich zur Betreuung dieser Patienten im niedergelassenen oder ambulanten Setting oder in Nichtexpertenhand bereits zu einer Verbesserung eben dieser Background-Therapie der Best-Supportive-Care führt.

Das heißt, regelhaft sehen wir bei Studien, die im Bereich pulmonal hypertensiver Erkrankungen durchgeführt werden, auch Verbesserungen in der Placebogruppe. Die meisten davon sind transient. Das spricht dafür, dass man an der Pathophysiologie der Erkrankung nichts ändert, dass man zwar die Patienten kurzfristig etwas verbessern und stabilisieren kann, auch durch Einschluss in die Studie, selbst wenn sie in der Placebogruppe sind. Dieser Effekt verliert sich aber in aller Regel, wenn die Medikamente, die im Gegensatz dazu an einem eigenen Arm getestet werden, effektiv sind. Über die Zeit geht dann die Schere der Effektivität auseinander. Das ist das Phänomen, das wir durch die Verbesserung der Best-Supportive-Care im Placeboarm bei diesen kontrollierten klinischen Studien sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ghofrani. – Frau Schmid, haben Sie wieder Strom? Funktioniert wieder. – Herr Lenzen, hat das Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Lenzen:** Ja, vielen Dank für die Erläuterung mit dem Placeboeffekt. Das ist schon klar. Die Frage ist nur: Wie hätten sich diese Patienten zwischen Woche 16 und 24 entwickelt? Der Hersteller ist einfach davon ausgegangen, dass die so stabil bleiben und dass es, glaube ich, weder eine Schwankung nach oben noch eine Schwankung nach unten gibt. Ist das denn sachgerecht?

**Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP):** Ja, es gibt die Langzeitnachbeobachtungsstudien, die offenen Arme beider Studien, sowohl der CHEST- als auch der PATENT-Studie, in denen man genau darauf geschaut hat. Es war auch eine Anforderung oder ein Wunsch der Zulassungsbehörden, dass man diese Patienten langfristig nachverfolgt. Die Nachverfolgungsrate bei beiden Studien, CHEST-2 und PATENT-2, ist mit wenigen Lost-to-Follow-up-Daten bemerkenswert lang. Dort sieht man, dass es einen überraschend guten, sogenannten maintenance of effect gibt. Das heißt, dass sich die in der initialen Phase Woche 12 und 16 hinzugewonnene Gehstrecke, die verblindet jeweils auch 20 und 24 Wochen weitergeführt wurde, bis zwei Jahre nach Einschluss in die Studie auf aktiver Therapie auf einem konstant hohen Niveau hält. Wenn man dazu historische Daten aus Zeiten vergleicht, in denen es wenige oder keine Medikamente für die Behandlung des Lungenhochdrucks gab, oder auch die Vergleiche mit dem NIH Registry durchführt, dann ist die Beibehaltung der körperlichen Belastbarkeit, also des Therapieeffektes, auf einem hohen Niveau überraschend gut gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ghofrani. – Jetzt hat sich dazu noch Frau Jannowitz gemeldet, dann Frau Bickel.

**Frau Jannowitz (MSD):** Das hat sich bei mir durch die Antwort von Herrn Professor Ghofrani erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann Frau Bickel, bitte, dann noch mal Herrn Lenzen.

**Frau Bickel:** Trotzdem hätte ich die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wieso Sie eine Studiendauer von nur 16 Wochen gewählt haben, warum nicht eine länger vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen? Dann habe ich eine Frage, die sich auf die PAH bezieht; das ist eine Frage an die Kliniker. Da haben wir eine patientenindividuelle optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der folgenden Therapien, ERAS etc. bestimmt. Es war so, dass die therapienaiven Patienten in der Studie PATENT-1 keine weitere Therapie bekommen haben, und bei den bereits eingestellten wiederum konnte die Therapie nicht optimiert werden. Mir geht es insbesondere darum: Entspricht das dem klinischen Versorgungsalltag, dass man auch bei bereits eingestellten Patienten, die vorbehandelt sind, die Therapie gar nicht anpasst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Zunächst die erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, dann die PAH-Frage an die Kliniker. – Bitte schön, pU.

**Herr Weißflog (MSD):** Frau Bickel, ich beantworte den ersten Teil der Frage zu dem Studienprogramm. Die Studien CHEST-1 und CHEST-2 und die Studien PATENT-1 und PATENT-2 sind im Grunde jeweils eine Studie mit zwei Abschnitten; vielleicht kann man es so besser erklären. Die Patienten, die im ersten Teil Riociguat zugewiesen waren, haben im zweiten Teil die Therapie nahtlos fortgesetzt und wurden weiter beobachtet. Wir haben also jeweils einen intakten Interventionsarm über die 24 Wochen vorgelegt und, wie schon gesagt, bei CTEPH wurde die Studie erst nach 24 Wochen entblindet. Vielleicht helfen die Daten, die wir jetzt vorgelegt haben, ein wenig zur Aufklärung, auch im Unterschied zu dem, was in der Erstbewertung bewertet wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Bickel:** Darf ich kurz nachfragen? – Mir ging es um die vergleichenden Studiendaten. Das ist mir schon klar, dass Sie für den Riociguatarm längere Studienarme haben. Mir geht es um die vergleichenden Studiendaten. Warum haben Sie nicht längere vergleichende Studiendaten erhoben?

**Herr Weißflog (MSD):** Zur Konzeption der Zulassungsstudien bin ich jetzt vielleicht nicht ganz sprachfähig. Weil die 24-Wochen-Daten gefordert sind, haben wir versucht, mit einer sehr konservativen Herangehensweise einen andocktauglichen Vergleich anzustellen, weil uns aus der Beratung, die wir beim G-BA eingeholt haben, klar war, dass die Studiendauer für eine volle Nutzenbewertung so unzureichend gewesen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, okay? – Unbefriedigend?

**Frau Bickel:** Es ist jetzt keine befriedigende Antwort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es ist, wie es ist. Okay. – Zweite Frage. Wer möchte?

**Herr PD Dr. Lange (DGK):** Ich hätte vielleicht kurz ergänzend, wenn ich darf, eine Anmerkung zur Studiendauer. Neben dem, was man gern sehen würde, muss man auch das berücksichtigen, was machbar ist. Es gibt Vorläuferstudien mit dem Riociguat, die schon einen Effekt zeigen, das heißt einen wirklichen Einfluss auf die Rechtsherzentlastung, auch mit Tests, die nicht einem Placeboeffekt unterliegen, wie zum Beispiel der Rechtsherzkatheteruntersuchung, wobei man bei PAH-/CTEPH-Patienten gesehen hat, dass der Lungengefäßwiderstand sinkt, dass eine Rechtsherzentlastung stattfindet. Jetzt geht man zum einen mit den Behörden zur Studienplanung; dann müssen Sie andererseits aber berücksichtigen, dass die Patienten einwilligen müssen, an einer solchen placebokontrollierten Studie teilzunehmen; im Falle der CHEST-Studie beispielsweise Best-Supportive-Care über 24 Wochen. Wenn Sie sich den Gehtestverlauf, die klinischen Verschlechterungsereignisse im Rahmen der Studie anschauen, dann ist es schwer, Patienten, die Sie in klinische Studien einschließen wollen, eine sehr lange Placebophase ohne eine weitere kausale Therapie der Erkrankung in Aussicht zu stellen. Das würde eine Ethikkommission unter Umständen nicht genehmigen. Schließlich sind CTEPH-Patienten häufig älter. Ich glaube nicht, dass vor dem Hintergrund der Daten, die man zum damaligen Zeitpunkt hatte, jemand von Ihnen bereit wäre, einen Angehörigen in so eine klinische Studie einzuschließen, die über 24 Wochen wirklich Placebo testet. Also, ethische Bedenken sollten dabei in der Überlegung eine Rolle spielen; wie in der Stellungnahme beschrieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Ich kann dem nur beipflichten, wenn ich das noch kurz ergänzen darf. Ich kann mich in diesem Zusammenhang an eine Diskussion in unserer Ethikkommission erinnern, in der genau dieser Punkt aufkam und ich konkret gefragt wurde: Es gibt eine Phase-II-Studie; ist es überhaupt gerechtfertigt, diese Patienten auch nur über 16 Wochen einem Placeboarm in einer Situation zuzuführen, in der wir keine weitere zugelassene Therapie haben? Ich glaube, vor diesem Hintergrund muss man das sehen.

Zum Zweiten, glaube ich, wenn wir uns anschauen: Wir haben eine 24-wöchige verblindete Phase im Übergang von CHEST-1 zu CHEST-2. Die Verblindung war über 24 Wochen, sodass man sagen könnte, es ist als besonders überzeugend anzusehen, dass die Placebogruppe, die im Rahmen der verblindeten Studie in Verum überführt wurde, im Hinblick auf den primären Studienendpunkt einen nahezu gleichen Effekt gezeigt hat, wie die initiale Verumgruppe. Ich glaube, das ist ein besonderes Studiendesign, aber ich kann Herrn Lange nur beipflichten: Diese Patienten verschlechtern sich einfach, wenn wir nichts tun. Insofern haben wir nicht ewig Zeit, die Patienten in der Placebogruppe zu lassen. Aus meiner Sicht war es ein sehr überzeugendes und gelungenes Studiendesign, diese Verblindung über 24 Wochen fortzuführen und im Rahmen dieser Zeit zu zeigen, dass auch die Placebogruppe, nachdem sie im Verum überführt wurde, aber eben verblindet, profitiert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung.

**Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP):** Darf ich ganz kurz zu Frau Bickels Frage bezüglich der Medikamentenanpassung während der PAH-Studie noch etwas sagen, weil ich glaube, die Frage war noch unbeantwortet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, die PAH-Frage, die war noch unbeantwortet. – Herr Ghofrani, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP):** Die Anpassung der Basismedikation oder der Backgroundmedikation ist im Rahmen der Adjustierung der Best-Supportive-Care in den weitgehend meisten Studienprotokollen, die im Bereich der PAH und auch der CTEPH mittlerweile durchgeführt werden, angezeigt und auch erlaubt. Wenn wir aber in dem Fall von Anpassungen der Background- und Begleitmedikation reden, dann handelt es sich um Medikamente wie Diuretika oder die Anpassung der Antikoagulanzen, möglicherweise auch andere chronische Medikationen, die zum Beispiel Begleiterkrankungen betreffen.

Was nicht erlaubt bzw. natürlich erlaubt ist, aber ein klinisches Event darstellt, ist, wenn Patienten im Laufe der Studie die Notwendigkeit zeigen, klinisch symptomatisch mit einem PH-spezifischen Medikament eine Therapieerweiterung zu haben. Dann ist auch das erlaubt. Laut Studienprotokoll ist auch das erlaubt, es stellt allerdings ein klinisches Verschlechterungsereignis dar, was als solches dann auch gezählt wird. Diese Ereignisse der Notwendigkeit der Therapieerweiterung durch PH-spezifische Medikamente war in beiden Studien – sowohl in PATENT als auch CHEST –, obwohl sie nur so kurz waren, dennoch signifikant häufiger der Fall in der Placebogruppe als im Riociguatarm, was ebenfalls ein Hinweis darauf ist, dass man durch das effektive Medikament die Notwendigkeit einer Therapieerweiterung im spezifischen Medikament verzögern oder auch vermindern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ghofrani. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Bickel:** Nein; ich habe eine Nachfrage dazu. – Sie sprechen jetzt von den Studienbedingungen. Mir ging es um den klinischen Alltag. Wenn Sie eine Verschlechterung sehen, würden Sie diese Therapie, sagen wir einmal Ambrisentan, belassen oder stattdessen eine andere Therapie ansetzen oder Dosierungen erhöhen etc.? Das mag unter Studienbedingungen eine Rolle spielen, um dann die Ergebnisse für den Verumarm herauszuziehen, aber mir ging es um die klinischen Bedingungen. Was machen Sie in der Klinik?

**Herr Prof. Dr. Ghofrani (DGP):** In der Klinik ist es so, wie Sie sagen. Das ist eigentlich ein ständiger Prozess der Evaluation der Parameter der Patienten, der laborchemischen Parameter, der Untersuchung der kardiopulmonalen Zirkulation, die wir durchführen, und natürlich auch der Berichte der Patienten über ihre Symptome. Auf der Basis werden bei diesen wiederholten, im wesentlichen ambulanten Vorstellungen der Patienten auch die Notwendigkeiten besprochen und evaluiert, ob eine Therapieerweiterung oder Therapieanpassung notwendig ist. Das ist im klinischen Bereich der Fall. Im Rahmen eines Studienprotokolls würde das, wie gesagt, ein Ereignis darstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich Herrn Mayer dazu und dann Herrn Lenzen. Herr Mayer hatte sich zweimal gemeldet, aber einmal dazu, dann kann er auch seine andere Frage stellen, dann Herr Lenzen.

**Herr Dr. Mayer:** Das war noch zu dem Komplex, den Herr Lange und Herr Rosenkranz, glaube ich, bezüglich der ethischen Komponente dieser 24-Wochen-Studie angesprochen haben. Aber wir befinden uns schon im richtigen Dossier. Hier geht es um PAH. Die Patienten haben keine Mortalitätsunterschiede, haben eine marginale Gehstreckenverlängerung, die mit den 40 Metern Unterschied von der MID fraglich ist. Wenn ich in den onkologischen Therapien eine Überlebensvorteilhaftigkeit vermute und dann möglicherweise eine unethische Studie konstatiere, weil ich sage, die Patienten sterben, wenn ich es ihnen vorenthalte, muss ich bei den gezeigten Effekten am Ende schon die Frage stellen: War das in der Phase II so vielversprechend, dass man eine 24-Wochen-Studie wirklich als unethisch bezeichnen muss? Das würde ich gerne von den Stellungnehmern einmal kritisch erläutert haben. Wir haben keine onkologische Studie, in der ich eine neue Therapie für einen unheilbaren Tumor habe, sondern ich habe eine weitere PAH-Therapie bzw. die erste CTEPH-Therapie, aber, wie gesagt, es kamen keine Mortalitätsunterschiede heraus. Von daher würde ich das gerne erläutert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Lange.

**Herr PD Dr. Lange (DGK):** Gerne. – Da ich direkt angesprochen wurde, fange ich gleich an. – Natürlich sterben die Patienten nicht unmittelbar als erstes Ereignis innerhalb einer solchen Studie über zwölf oder 16 Wochen. Es ist allerdings so, dass wir in den Verlängerungsstudien beider Studien – sowohl der CHEST- als auch der PATENT-Studie, in denen sehr viele Patienten weiter beobachtet wurden – durchaus Mortalitätsunterschiede über den Zeitraum einer Nachbeobachtungszeit nach mehr als zwei Jahren beobachtet haben. Patienten, die innerhalb der Kernstudie ihren Gehstest verbesserten bzw. auf ein gewisses Niveau haben verbessern können, hatten ein signifikant besseres Überleben als die Patienten, die das nicht konnten. Zudem ist es so, dass Ereignisse der klinischen Verschlechterung im weiteren Verlauf Prädiktoren sind, dass solche Patienten versterben können. Das wissen wir aus Langzeitstudien, die mittlerweile viel im Feld durchgeführt werden, bei denen der primäre Endpunkt nicht die Gehstrecke nach einer kurzen Studiendauer ist, sondern die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, dass solche Ereignisse, die hier auftreten können, auch wenn die Patienten nicht im Studienzeitraum versterben, durchaus für den weiteren Verlauf prädiktiv sind und sich insbesondere durch eine spätere Therapie häufig nicht mehr auffangen lassen. In diesen beiden Verlängerungsstudien sieht man, dass



die Patienten, die im vorherigen Placeboarm behandelt wurden, ihre Gehstrecke danach auf das Niveau der Verumpatienten innerhalb der verblindeten Studienphase verbessern. Das ist etwas, das mit diesem Medikament erstmals gezeigt werden konnte. Sonst war es immer so, dass Patienten im Studienarm nie mehr den vollen Effekt erreicht haben. Die klinische Erfahrung zeigt, dass der Zeitfaktor, wann man anfängt, zu behandeln, durchaus ein kritischer ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Lange. – Herr Professor Rosenkranz.

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Ich kann das gerne ergänzen, weil ich auch angesprochen wurde. – Ich stimme Herrn Lange zu. Herr Mayer, zu Ihrer initialen Frage zum Mortalitätsunterschied: Man muss klar sagen, dass es sich bei der CHEST-Studie nicht um eine Mortalitätsstudie handelte. Mortalität ist gar nicht untersucht worden. Insofern ist auch nicht zu erwarten, dass wir hier einen Mortalitätsunterschied zeigen, sondern es gab bestimmte Endpunkte, es gab ein Studiendesign; dafür war die Studie gepowert. Ich kann nur noch einmal sagen: Im Kontext der CTEPH sprechen wir zu diesem Zeitpunkt der Studienplanung und der Studieninitiierung von einer Erkrankung, bei der es keine zugelassene medikamentöse Therapie gab. Insofern sind in diesem Zusammenhang sicherlich auch Daten wichtig, die wir mittlerweile aus großen Registern haben, die zeigen, dass Patienten mit CTEPH, die als operabel eingestuft und dann operiert wurden, eine wesentlich bessere Langzeitprognose als die Patienten haben, denen wir das nicht anbieten konnten. In diesen Registerstudien – darauf möchte ich hinweisen – ging die Schere bei der Mortalität schon sehr frühzeitig auseinander. Um Ihnen vielleicht einen Einblick in das zu geben, was uns klinisch vor die Flinte kommt: Wir reden über einen Patienten, der in vielen Fällen nicht weit laufen kann, der mit einem NTproBNP von 8.000, 9.000 ins Rennen geht, den wir jetzt beginnen, zu behandeln, der in seinen echokardiographischen Parametern in der 6-Minuten-Gehstrecke, aber auch in dem NTproBNP, das uns in diesem Kontext die, wenn man so will, Rechtsherzüberlastung anzeigt, deutlich profitiert.

Noch einmal: Die ethische Komponente würde ich nach wie vor so vertreten. Ich bin in der Ethikkommission damals konkret gefragt worden, daran kann ich mich noch sehr gut daran erinnern. Wir müssen von dem damaligen Kenntnisstand ausgehen: Daten aus der Phase-II-Studie, die sowohl Patienten mit PAH als auch mit CTEPH eingeschlossen hat, und der Erkenntnis, dass es zu diesem Zeitpunkt keine zugelassene medikamentöse Therapie gab, und wir wussten, dass Patienten, die nicht operabel sind, im Vergleich zu Patienten, die operiert werden können, einem hohen Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Das kann ich nur kommentieren. Dann können wir letztendlich in Indikationsgebieten, in denen es noch nichts gibt, keine Studien mehr durchführen. Die Überlebensvorteile hätte ich im Rahmen der Studie dann gern gezeigt. Das ist von Ihnen spekulativ oder retrospektiv erhoben, aber meines Erachtens wäre es schicker gewesen, wenn man das auch gezeigt hätte. Aber das ist nur ein Kommentar.

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

**Herr Dr. Lenzen:** Das hat sich bereits erledigt, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich Herrn Weißflog oder wer es macht die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die letzte Stunde zusammenzufassen. Bitte schön.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielen Dank für die Möglichkeit, das kurz zusammenzufassen. Seien Sie versichert, wir waren alles andere als entspannt. Wir sind der Diskussion sehr gespannt gefolgt. Erfreulicherweise ist heute sehr viel über die klinische Sicht auf Riociguat diskutiert worden. Wir haben, denke ich, den Themenkomplex zweckmäßige Vergleichstherapie, insbesondere physiotherapeutische Maßnahmen abschließend beraten können. Ich denke, es ist deutlich geworden, dass wir bei der Umsetzung der zVT in unserer Studie und bei dem, was wir im Dossier gezeigt haben, leitliniengerecht vorgegangen sind und die vom G-BA bestimmte zVT zweckmäßig adäquat umgesetzt haben.

Deutlich geworden ist heute, glaube ich, auch der medizinische Bedarf bei CTEPH und bei PAH, und von den Klinikern wurde sehr bildhaft beschrieben, um welche schwerwiegende Erkrankung es sich bei der pulmonalen Hypertonie handelt. Mit der zielgerichteten Therapie mit Riociguat lassen sich die Krankheitssymptome signifikant verbessern, und die körperliche Belastungsfähigkeit – das ist heute, glaube ich, auch gut herausgekommen – der Patienten wird entscheidend gesteigert. Ich denke, das sind die Vorteile, um die es gehen sollte.

Weniger gesprochen haben wir über die formalen Kriterien. Wir sind dafür – und ich denke, das konnten wir im Dossier gut zeigen –, dass die formalen Kriterien für eine Nutzenbewertung für diesen Orphan Drug erfüllt sind, um eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens vornehmen zu können. Wir haben mit der Datenbasis aus den Zulassungs- und Verlängerungsstudien Langzeitdaten vorgelegt, bei denen die Patienten nahtlos weiterbehandelt und -beobachtet wurden. Mit unserem vorgelegten analytischen Ansatz haben wir Ihnen zeigen können, dass die Vorteile robust sind und über die Therapiedauer erhalten bleiben. Die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten in Form der 6-Minuten-Gehstrecke – – Der Endpunkt war heute ein wenig in der Diskussion, ist aber, glaube ich, klinisch anerkannt. Die WHO-Funktionsklassen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden dauerhaft gesteigert. Das ist der Grund, warum wir bei CTEPH und PAH in dieser Bewertung einen Zusatznutzen mehr als gerechtfertigt ansehen. – Ganz herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Weißflog, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die an dieser doch sehr munteren Frage-und-Antwort-Runde teilgenommen haben, insbesondere danke an die klinischen Experten. Wir werden das in unserer Entscheidung zu wägen haben und entsprechend einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie dabei waren, und ich sage einmal: Bis zum nächsten Mal! Noch einen schönen Nachmittag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:32 Uhr