

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Macitentan (Opsumit[®])

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller
Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.01.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	56
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 <i>Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien</i>	65
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT	66
4.3.1.3.1.1 Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses – RCT	66
4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT – RCT	76

4.3.1.3.1.3	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang – RCT.....	83
4.3.1.3.1.4	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS – RCT.....	90
4.3.1.3.1.5	Hospitalisierungen wegen PAH – RCT.....	97
4.3.1.3.1.6	Hospitalisierungen jeglicher Ursache – RCT.....	103
4.3.1.3.1.7	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 – RCT.....	109
4.3.1.3.1.8	Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 – RCT.....	114
4.3.1.3.1.9	Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten – RCT.....	120
4.3.1.3.1.10	Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichen oder erhalten – RCT.....	126
4.3.1.3.1.11	Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36) – RCT.....	131
4.3.1.3.1.12	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	140
4.3.1.3.1.13	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT.....	148
4.3.1.3.1.14	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – RCT.....	154
4.3.1.3.1.15	Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse – RCT.....	158
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	171
4.3.1.3.2.1	Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses – RCT.....	172
4.3.1.3.2.2	Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT – RCT.....	173
4.3.1.3.2.3	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang – RCT.....	174
4.3.1.3.2.4	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS – RCT.....	175
4.3.1.3.2.5	Hospitalisierungen wegen PAH – RCT.....	176
4.3.1.3.2.6	Hospitalisierungen jeglicher Ursache – RCT.....	177
4.3.1.3.2.7	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 – RCT.....	178
4.3.1.3.2.8	Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 – RCT.....	179
4.3.1.3.2.9	Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten – RCT.....	181
4.3.1.3.2.10	Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichen oder erhalten – RCT.....	182
4.3.1.3.2.11	Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36) – RCT.....	184
4.3.1.3.2.12	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	186
4.3.1.3.2.13	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT.....	188
4.3.1.3.2.14	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – RCT.....	189
4.3.1.3.2.15	Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse – RCT.....	190
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	194
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	198
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	198

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	198
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	199
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	199
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	199
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	202
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	202
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	202
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	203
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	203
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	203
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	204
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	205
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	205
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	205
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	205
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	205
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	206
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	206
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	208
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	208
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	210
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	216
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	217
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	218
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	218
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	218
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	218
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	218
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	220
4.7	Referenzliste.....	220
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		228
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		232
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		234
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		235
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		236
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		237
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		256

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen ..	25
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen .	25
Tabelle 4-3: Komponenten des TTCW in früheren PAH-Studien.....	37
Tabelle 4-4: Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach WHO/NYHA.....	43
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“	67
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-17: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“	74
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“	76
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ in der Per-protocol-Population.....	82
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“	83
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“ in der Per-protocol-Population	88
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“	90
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „ Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ in der Per-protocol-Population.....	96
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Hospitalisierungen wegen PAH“	97
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierungen wegen PAH“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Hospitalisierungen wegen PAH“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Hospitalisierungen jeglicher Ursache“	103
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierungen jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Hospitalisierungen jeglicher Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“	110
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalysen zu „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“	112
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6“	115

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalysen zu „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6“	118
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten“	121
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten“	127
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)“	132
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	141
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-56: Auflistung unerwünschter Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm bis EOT plus 28 Tage aufgetreten waren.....	146
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“	149
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-60: Aufstellung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die bei mindestens zwei Patienten in der Macitentan-Gruppe bis EOT plus 28 Tage aufgetreten waren	152

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“	154
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse“	159
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-67: Inzidenz präspezifizierter therapiebedingter Abweichungen im Leberfunktionstest bis EOT plus 28 Tage.....	168
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	200
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	200
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	201
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	201
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	203
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	204
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	206
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Macitentan	211
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	216
Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	217
Tabelle 4-80 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE	229
Tabelle 4-81 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EMBASE.....	230
Tabelle 4-82 (Anhang): Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“	231
Tabelle 4-83 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	232
Tabelle 4-84 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP	232

Tabelle 4-85 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR.....	233
Tabelle 4-86 (Anhang): Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund	233
Tabelle 4-87 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	235
Tabelle 4-88 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AC-055-302 SERAPHIN	238
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SERAPHIN	257

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Behandlungsdauer in PAH-Studien im Vergleich	22
Abbildung 4-2: Zusammensetzung des kombinierten Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“	38
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-4: Studiendesign SERAPHIN	62
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“	72
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierungen wegen PAH bis EOT“	81
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“	88
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“	95
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH"	101
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache"	107
Abbildung 4-11: Adjustierte Mittelwerte der Veränderung der 6-MWD vom Basiswert in den Untersuchungen bis Monat 12	125
Abbildung 4-12: Veränderung der Lebensqualität (nach SF-36) vom Basiswert bis Monat 6	138
Abbildung 4-13: Vergleich des Behandlungseffektes im SF-36 mit und ohne Imputation ...	139
Abbildung 4-14: Zeit bis zum ersten ödemassoziierten AE bis EOT plus 28 Tage	164
Abbildung 4-15: Zeit bis zum ersten AE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, bis EOT plus 28 Tage	165
Abbildung 4-16: Veränderung der Hämoglobinkonzentration vom Basiswert in SERAPHIN	166
Abbildung 4-17: Zeit bis zum ersten AE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist, bis EOT plus 28 Tage	167
Abbildung 4-18: Zeit bis zum ersten hypotonieassoziierten AE bis EOT plus 28 Tage	169
Abbildung 4-19: Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses – Forest-Plot der Subgruppenanalysen	172
Abbildung 4-20: Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT – Forest-Plot der Subgruppenanalysen	173
Abbildung 4-21: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang – Forest-Plot der Subgruppenanalysen	174

Abbildung 4-22: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS – Forest-Plot der Subgruppenanalysen.....	175
Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH - Forest-Plots der Subgruppenanalysen.....	176
Abbildung 4-24: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache – Forest-Plot der Subgruppenanalysen.....	177
Abbildung 4-25: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 – Forest-Plot der Subgruppenanalysen	178
Abbildung 4-26: Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 (mit Imputation fehlender Werte) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen	179
Abbildung 4-27: Adjustierte mittlere Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6, aufgeteilt nach WHO-/NYHA-Klassen.....	180
Abbildung 4-28: Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 12 (mit Imputation fehlender Werte) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen	181
Abbildung 4-29: Anteil an Patienten, die nach 6 Monaten eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten – Forest-Plot der Subgruppenanalysen.....	182
Abbildung 4-30: Anteil an Patienten, die nach 12 Monaten eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten – Forest-Plot der Subgruppenanalysen.....	183
Abbildung 4-31: Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36, psychische Summenskala) – Forest-Plot der Subgruppenanalyse	184
Abbildung 4-32: Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36, körperliche Summenskala) – Forest-Plot der Subgruppenanalyse.....	185
Abbildung 4-33: Unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalyse	186
Abbildung 4-34: Schwere unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalyse .	187
Abbildung 4-35: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalyse.....	188
Abbildung 4-36: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – Forest-Plot der Subgruppenanalyse	189
Abbildung 4-37: Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Leberstörung assoziiert sind – Forest-Plot der Subgruppenanalyse.....	190
Abbildung 4-38: Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Verringerung des Hämoglobins assoziiert sind – Forest-Plot der Subgruppenanalyse	191
Abbildung 4-39: Unerwünschte Ereignisse, die mit Ödemen assoziiert sind – Forest-Plot der Subgruppenanalyse	192
Abbildung 4-40: Unerwünschte Ereignisse, die mit Hypotonie assoziiert sind – Forest-Plot der Subgruppenanalysen	193
Abbildung 4-41: Patientenfluss in SERAPHIN	255

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke (six minute walk distance)
6-MWT	6-Minuten-Gehtest (six minute walk test)
AE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
AESI	Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse (adverse events of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
AST	Aspartat-Aminotransferase
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review
CEC	Clinical Event Committee
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Patientenerhebungsbogen (case report form)
CYP	Cytochrom-P450-Isozym
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EARLY	Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients
EG	Europäische Gemeinschaft
EOS	End-of-study (Zeitpunkt zum Ende der Studie)
EOT	End-of-treatment (Zeitpunkt zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation)
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FC	Functional class (WHO-/NYHA-Klasse)
FDA	US Food and Drug Administration
FEV1/FVC	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde / forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GQM	Global Quality Management
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat

IVR	Interactive Voice Response
IWR	Interactive Web Response
KI	Konfidenzintervall
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (left ventricular end diastolic pressure)
MCS	Psychische Summenskala (mental component score)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Klinisch relevanter Unterschied (minimal important difference)
mPAP	Mittlerer pulmonal arterieller Druck (mean pulmonary arterial pressure)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NT-pro-BNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PCS	Körperliche Summenskala (physical component score)
PCWP	Pulmonaler Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PDE-5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PH	Pulmonaler Hochdruck (pulmonary hypertension)
PT	Bevorzugter Term (preferred term)
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance)
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk Ratio
s. c.	Subkutan
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SEM	Standardfehler (standard error of the mean)
SERAPHIN	Study with endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension to improve clinical outcome
SF-36	Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch

SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen (standardized MedDRA queries)
SOC	System-Organ-Klasse (system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TBIL	Gesamtbilirubin (total bilirubin)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTCW	Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (time to clinical worsening)
ULN	Obergrenze des Normbereiches (upper limit of normal)
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Plattform
Δ 6-MWD	Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Bei Macitentan (Opsumit®) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, der Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der pivotalen Zulassungsstudie und im Verhältnis zum Studienkomparator nachzuweisen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-/NYHA-Klassen II und III gegenüber Placebo, dem Studienkomparator in der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN (Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) SERAPHIN. Es werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung herangezogen. Diese sind in Abschnitt 4.2.2 detailliert dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden Studien im RCT-Design, sofern sie ganz oder teilweise in der oben aufgeführten Indikation von Macitentan durchgeführt wurden, sofern Macitentan in der zugelassenen Dosierung von 10 mg täglich verabreicht wurde und sofern sie mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt beinhalteten.

Ausgeschlossen wurden Studien, sofern sie die hier genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, keine Volltextpublikation der Studie vorlag oder es sich um eine Mehrfachpublikation handelte.

Datenquellen

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von Macitentan (Opsumit®) anhand der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN im Vergleich zu Placebo dargestellt. Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multizentrische, doppelt verblindete und ereignisgetriebene¹ Studie im Parallelgruppendesign, in der 742 Patienten über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren beobachtet wurden und in der zum ersten Mal ein

¹ In einer ereignisgetriebenen Studie werden die Ereignisse in den Behandlungsgruppen gezählt, bis eine vordefinierte Anzahl an Ereignissen (SERAPHIN: 285) erreicht wird. Entsprechend kann zuvor keine Studiendauer festgelegt werden. Eine ereignisgetriebene Studie wird als positiv angesehen, wenn die statistische Testung einer neuen Therapie gegenüber einem Komparator die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses signifikant verlängert bzw. das zugehörige Risiko für das Eintreten des Ereignisses signifikant vermindert.

rein aus klinisch relevanten Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen zusammengesetzter Kombinationsendpunkt Verwendung fand.

Eine ergänzend durchgeführte bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren Studien, die zur Bestimmung des Zusatznutzens von Macitentan in der pulmonal arteriellen Hypertonie herangezogen werden können.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sollten für eingeschlossene Studien einzeln beschrieben und bewertet werden. Die Bewertung der einzelnen Aspekte sollte getrennt auf Ebene der einzelnen RCT sowie für jeden Endpunkt erfolgen. Die Ergebnisse wurden in den im Dossier vorgegebenen Bewertungsbögen dokumentiert.

Bei der einzigen in die Nutzenbewertung von Macitentan eingeschlossenen Studie, der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN, handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT). Sie entspricht daher dem höchsten Evidenzgrad der Evidenzklassifizierung des IQWiG. Darüber hinaus weist SERAPHIN sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten (bis auf „Unerwünschte Ereignisse“ und dem „Anteil der Patienten, die eine 6-MWD \geq 380 me erreichten oder erhielten“) ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Die Ergebnisse der SERAPHIN-Studie werden zu den in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten detailliert dargestellt. Als Datengrundlage diente der Studienbericht samt Appendizes, die Gesamtpublikation der Studie, Abstracts zu Beiträgen auf wissenschaftlichen Kongressen sowie weitere Analysen, die speziell für das vorliegende Nutzendossier durchgeführt wurden.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend zu den Ergebnissen der gesamten Studie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen Alter, Geschlecht, WHO-/NYHA-Klasse (entspricht dem Schweregrad der PAH), geographische Region und PAH-Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Entsprechend der Zulassung wird die Betrachtung des Zusatznutzens im Folgenden auf die 10-mg-Dosierung beschränkt.

Gegenüber Placebo führte Macitentan zu einer deutlichen Verringerung des Risikos des Auftretens eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses um 45 % (HR: 0,547; 97,5 % KI: 0,392 ; 0,762, $p < 0,0001$).

Weiterhin wurde das Risiko eines Todesfalles oder einer Hospitalisierung wegen PAH um 50 % reduziert (HR: 0,500; 97,5 % KI: 0,335 ; 0,747). Gleichsam führte Macitentan zu einer beträchtlichen Reduktion des Risikos des Auftretens mindestens einer Hospitalisierung wegen PAH bis EOT (HR: 0,484; 95 % KI: 0,337 ; 0,697) als auch zu einer beträchtlichen Reduktion

des Risiko mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache bis EOT (HR: 0,677; 95 % KI: 0,514 ; 0,891).

Gegenüber der Placebo-Gruppe war in der Macitentan-Gruppe die Wahrscheinlichkeit, sich bis Monat 6 um eine WHO-/NYHA-Klasse zu verbessern, deutlich höher (RR: 1,74; 97,5 % KI: 1,10 ; 2,74).

Die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen anhand der Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD), verbesserte sich in der Macitentan-Gruppe innerhalb der ersten 6 Monate des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant um im Mittel 23 m (97,5 % KI: 4 ; 42 m); die Analysen des Gesamtbehandlungseffekts bis Monat 12 (MW: 25 m; 95 % KI: 14 ; 37 m) und der Anteil der Patienten mit einer 6-MWD \geq 380 m zeigen weiterhin, dass die im Vergleich zu Placebo bessere körperliche Leistungsfähigkeit auch über den Zeitraum von 6 Monaten hinaus, d. h. längerfristig erhalten werden kann.

Die Lebensqualität (gemessen anhand des SF-36, normbasierte Scores) verbesserte sich gegenüber Placebo in der Macitentan-Gruppe vom Basiswert bis Monat 6 in der körperlichen Summenskala um 3,0 Punkte (97,5 % KI: 1,3 ; 4,7) und in der psychischen Summenskala um 3,4 Punkte (97,5 % KI: 0,9 ; 5,9), und damit in klinisch relevantem Ausmaß.

Trotz insgesamt niedriger Todesfallrate zeigte sich in der Macitentan-Gruppe ein Trend zur Verringerung des Risikos eines Todesfalles jeglicher Ursache sowohl bis zum Ende der Behandlung (EOT, HR: 0,638; 97,5 % KI: 0,287 ; 1,418) als auch bis zum Ende der Studie (EOS, HR: 0,771; 97,5 % KI: 0,464 ; 1,282).

Macitentan erwies sich in SERAPHIN als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel mit einem gegenüber Placebo vergleichbaren relativen Risiko sowohl für das Auftreten unerwünschter Ereignisse (RR: 0,98; 95 % KI: 0,94 ; 1,02) als auch für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (RR: 0,86; 95 % KI: 0,50 ; 1,43) und auch für das Auftreten unerwünschter Ereignisse, die üblicherweise mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten assoziiert sind (RR: 1,13; 95 % KI: 0,90 ; 1,43). Für das Auftreten schwerer (RR: 0,77; 95 % KI: 0,61 ; 0,99) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR: 0,82; 95 % KI: 0,68 ; 0,99) führte der Einsatz von Macitentan sogar zu einer Verringerung des relativen Risikos im Vergleich zu Placebo.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Morbidität

Durch den Einsatz von Macitentan wird eine (im Sinne von § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV) deutliche und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht. Insbesondere führt Macitentan zu einer deutlichen Verringerung des Risikos des Auftretens eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses und damit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Abschwächung

schwerwiegender Symptome (jeweils im Sinne einer Vermeidung der Progression der Erkrankung).² Der beobachtete Effekt im primären Endpunkt wird überwiegend durch die Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ bestimmt, und auch die Betrachtung nur dieser Komponente separat lässt auf eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung schließen.

In der Auswertung der Zeit bis zur Hospitalisierung oder zum Tod wegen PAH wird weiterhin durch Macitentan eine deutliche Verringerung des Risikos des Auftretens eines solchen Ereignisses erreicht. Das Risiko des Auftretens einer Hospitalisierung wegen PAH (als einzelner Endpunkt) wird ebenfalls deutlich verringert. Gleichsam bewirkt Macitentan eine deutliche Verringerung des relativen Risikos des Auftretens von Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Insgesamt führt Macitentan somit durch die bisher in dieser Weise nicht gezeigte Verringerung des Risikos von Hospitalisierungen zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

Macitentan führt darüber hinaus zu einer bedeutsamen Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse bis Monat 6, folglich also zu einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer bedeutsamen Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Ebenso verbessert Macitentan die 6-Minuten-Gehdistanz – ein Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten – signifikant und führt auf diese Weise zu einer Linderung der körperlichen Einschränkungen der PAH-Patienten.

Insgesamt gesehen führt Macitentan zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung (ggf. im Sinne einer Vermeidung einer Verschlechterung) und einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gemäß § 5 Abs. 7 ist der Zusatznutzen von Macitentan in der Endpunktkategorie Morbidität folglich als „beträchtlich“ anzunehmen.

Mortalität

Macitentan führt zu einer Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Placebo in der Analyse der Todesfälle sowohl bis zum Ende der Behandlungsphase als auch bis zum Ende der Studie. Da PAH-Patienten sich i. d. R. erst klinisch verschlechtern (endpunktrelevantes Ereignis, das gleichzeitig für diesen Patienten EOT bedeutet) bevor sie versterben, wurde bei einer im Behandlungszeitraum niedrigen Todesfallrate eine statistische Signifikanz nicht erreicht. Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Mortalität muss daher als nicht quantifizierbar angesehen werden.

² Die spürbare Linderung der Erkrankung bzw. die Abschwächung schwerwiegender Symptome im Sinne der AM-NutzenV ergibt sich hierbei durch die Vermeidung der Progression, d. h. im Vergleich zum schwereren Krankheitsstand des Patienten, wenn er nicht behandelt werden würde.

Lebensqualität

Sowohl die körperliche Summenskala als auch die psychische Summenskala im SF-36-Fragebogen (normbasierte Scores) werden durch Macitentan nach 6 Monaten um mehr als 3 Punkte, d. h. in klinisch relevantem Maße und damit deutlich verbessert. Es wurde somit eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität und damit eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erreicht. Gemäß § 5 Abs. 7 ist der Zusatznutzen von Macitentan in der Endpunktkategorie Lebensqualität folglich als „beträchtlich“ anzunehmen.

Nebenwirkungen

Macitentan erweist sich als vergleichbar gegenüber Placebo sowohl in der Betrachtung der gesamten unerwünschten Ereignisse als auch der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. In Bezug auf schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse führt Macitentan sogar zu einer statistisch signifikanten Verbesserung.

Innerhalb der Gruppe der unerwünschten Ereignisse gesonderten Interesses ergibt sich eine Erhöhung des Risikos einer Anämie, wie sie für Arzneimittel aus der Gruppe der ERAs zu erwarten war, gleichzeitig jedoch auch eine Verringerung des Risikos von Leberfunktionsstörungen. Ein vermehrtes Auftreten von Ödemen und von Hypotonie, bis dato ebenfalls als Klasseneffekte der ERAs angesehen, ist ebenfalls nicht zu beobachten. Insgesamt gesehen ergibt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen eine geringe Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen und somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen gegenüber Placebo.

Zusammenfassung

Bei Macitentan handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens muss für die Anzahl der Patienten, für die dieser Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassungsstudien nachgewiesen werden.

Macitentan ist das erste Arzneimittel in der PAH, für die Wirksamkeit erstmalig in einer langfristigen Studie auf klinisch und patientenrelevante Morbiditätsereignisse nachgewiesen wurde. Gegenüber Placebo weist Macitentan einen beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, sowie einen geringen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen auf. In der Endpunktkategorie Mortalität besteht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Macitentan gegenüber der Vergleichstherapie Placebo im betrachteten Anwendungsgebiet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei Macitentan (Opsumit®) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-/NYHA-Klassen II und III gegenüber Placebo, dem Studienkomparator der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN (Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome).

Patientenpopulation, Intervention und Vergleichstherapie werden im Folgenden näher erläutert, ebenso der vorgelegte Studientyp und die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet.

Patientenpopulation

Die Fachinformation zu Opsumit® [1] definiert das Anwendungsgebiet von Macitentan folgendermaßen:

„Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III.“

Hieraus lässt sich die folgende Patientenpopulation ableiten:

„Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der Funktionsklassen WHO-/NYHA-Klassen II und III“

Intervention

Die vorgelegte Nutzenbewertung erfolgt für das Orphan Drug Macitentan (Opsumit®). Opsumit® ist zugelassen als Monotherapie und in Kombination mit anderen PAH-spezifischen Arzneimitteln [1]. Opsumit® wird einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg Macitentan angewandt.

Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V erfolgt die Nutzenbewertung von Orphan Drugs und somit auch die Nutzenbewertung von Macitentan, wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 20.12.2012 [2] bestätigt, nicht gegenüber einer vom G-BA bestimmten Vergleichstherapie, sondern gegenüber dem in der Zulassungsstudie verwendeten Komparator. Im Fall von Macitentan handelt es sich hierbei um Placebo [3], dass insbesondere aufgrund des neuartigen Studiendesigns der SERAPHIN-Studie, d. h. insbesondere aufgrund der Verwendung des kombinierten Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ als Vergleichstherapie eingesetzt wurde (vgl. Abschnitt 3.1).

Studiendesign

Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [4]. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN präsentiert, bei der es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, ereignisgetriebene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign handelt.

Die Wirksamkeit von Macitentan wurde in SERAPHIN erstmalig anhand der Verlängerung der Zeit bis zum ersten (von einem verblindeten *Clinical event committee* begutachteten) Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis, d. h. anhand eines höchst patientenrelevanten Kombinationsendpunkts bestimmt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Bisher zugelassene PAH-Arzneimittel wurden hingegen nahezu ausschließlich aufgrund der kurzfristigen Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen als 6-Minuten-Gehdistanz (*six minute walking distance*, 6-MWD) zugelassen.

Mit 151 teilnehmenden Zentren in 39 Ländern und 742 randomisierten Patienten und einem Beobachtungszeitraum von bis zu 3,5 Jahren stellt SERAPHIN zudem die mit Abstand größte und längste RCT im Bereich der PAH dar. So lag die Anzahl der aggregierten Patientenwochen in SERAPHIN mit etwa 71.000 sogar höher als die Gesamtzahl der

Patientenwochen in allen PAH-Studien (47.230 Patientenwochen; Behandlungsdauer nach Galiè et al. 2009 [5])

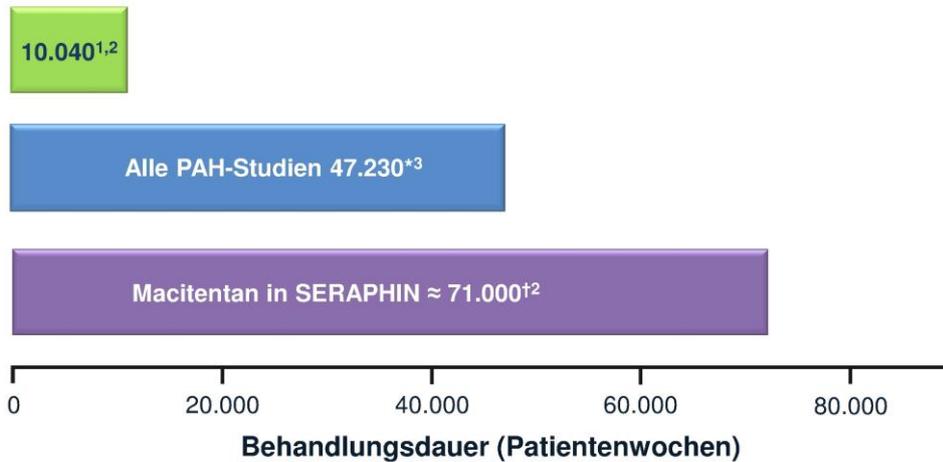


Abbildung 4-1: Behandlungsdauer in PAH-Studien im Vergleich

*Geschätzt nach Galiè et al. 2009³; †Behandlungsexposition bis April 2012;
¹) 16. periodisch aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Bosentan); ²) Actelion-Datenbestände; ³) Galiè et al. 2009 [5]

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgende Auflistung zeigt in einer Übersicht die zur Nutzenbewertung von Macitentan herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Morbidität („Verbesserung des Gesundheitszustands“, „Verkürzung der Krankheitsdauer“), Mortalität („Verlängerung des Überlebens“), Lebensqualität („Verbesserung der Lebensqualität“) und Nebenwirkungen („Verringerung von Nebenwirkungen“) gemäß Kapitel 5, § 3 Abs. 1 der VerfO des G-BA:

- Mortalität/Morbidität (Kombinationsendpunkte):
 - Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses (zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes vgl. auch Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.1)
 - Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH

Beide genannten Kombinationsendpunkte werden innerhalb dieser Nutzenbewertung der Endpunktkategorie Morbidität zugerechnet (für eine ausführliche Begründung siehe Abschnitt 4.4.1).

- Morbidität:
 - Hospitalisierungen wegen PAH
 - Hospitalisierungen jeglicher Ursache

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6
- Veränderung der 6-MWD:
 - Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6³
 - Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten⁴
 - Anteil an Patienten, die eine 6-MWD ≥ 380 m erreichen oder erhalten
- Mortalität:
 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT
 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS
- Lebensqualität:
 - Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)
- Nebenwirkungen:
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse
 - Ödeme
 - Verringerung des Hämoglobins
 - Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktionen
 - Hypotonie

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur

³ Im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt definiert.

⁴ Im Studienprotokoll als explorativer Endpunkt definiert.

Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Orphan Drugs Macitentan auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studien beschrieben werden. Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Selektion dieser Studien sind im Folgenden erläutert.

Population

Die Studienpopulation für das Anwendungsgebiet wird gemäß der Fachinformation von Opsumit® [1] wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der Funktionsklassen WHO-/NYHA-Klassen II–III

Intervention

Für die Suche nach Studien zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens stellt Macitentan in der zugelassenen Dosierung, d. h. einmal täglich 10 mg oral, in Mono- oder Kombinationstherapie, die Prüfintervention dar [1].

Studiendesign

Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [4]. Das vorliegende Dossier verwendet ausschließlich Daten aus methodisch adäquaten und der jeweiligen Fragestellung angemessenen RCTs. Dieses Vorgehen ermöglicht Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen mit hoher Ergebnissicherheit.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Nutzenbewertung von Macitentan erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte. Um in den Studienpool zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Macitentan eingeschlossen werden zu können, muss eine RCT mindestens einen in der Indikation von PAH als patientenrelevant anzusehenden Endpunkt untersucht haben. Hierzu gehören insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 genannten patientenrelevanten Endpunkte.

Sonstige Einschlusskriterien

Für die Nutzenbewertung wurden Studienberichte und Vollpublikationen sowie, soweit möglich, in Studienregistereinträgen veröffentlichte Ergebnisse berücksichtigt. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen wurden ausgeschlossen.

Aus den weiter oben ausführlich beschriebenen Kriterien ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen

Kurzbezeichnung	Einschlusskriterium
E1	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III
E2	Prüfintervention: Macitentan, Dosierung nach Zulassung (Mono- oder Kombinationstherapie), 10 mg einmal täglich, oral
E3	Studien im RCT-Design
E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen

Kurzbezeichnung	Ausschlusskriterium
A1	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Prüfintervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Keine Studie im RCT-Design (E3 nicht erfüllt)
A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet (E4 nicht erfüllt)
A5	Keine Volltextpublikation verfügbar
A6	Mehrfachpublikation ohne (für die Bewertung des Zusatznutzens) relevante Zusatzinformation

Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [4].

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels Macitentan (Opsumit®) wurde weniger als zwölf Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt. Eine bibliografische Literaturrecherche wäre demnach laut Verfo des G-BA nicht notwendig. Wie der G-BA im Beratungsgespräch am 20.12.2012 ausgeführt hat, wäre zudem für die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan (u. a.) der Abschnitt 4.2.3 des Nutzendossiers nicht auszufüllen [2].

Zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools wurde dennoch eine vollständige bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit Macitentan als Prüfintervention durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Die Suche erfolgte jeweils über die zugehörigen Benutzeroberflächen.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A getrennt für jede Datenbank detailliert beschrieben. Die Suche wurde am 08.11.2013 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie am 11.11.2013 in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH).

Aufgrund der allgemein niedrigen Trefferzahlen wurden *a priori* keine weiteren Einschränkungen in der Suchstrategie, wie z. B. die Beschränkung auf Humanstudien, vorgenommen.

Die Suche ergab vier Treffer. Bei den identifizierten Quellen handelt es sich um Publikationen bzw. Teilpublikationen der Zulassungsstudie von Macitentan, SERAPHIN.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zusätzlich zur systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Registern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche war die Identifikation aller klinischen Studien mit Macitentan bei erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden können. Die Suche in den Registern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde zum einen in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov und WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP) durchgeführt. Ergänzend hierzu wurde auch in den Studienregistern EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund eine Recherche durchgeführt. Eine Suche im Studienregister clinicalstudyresults.org war zum Zeitpunkt der Recherche nicht möglich, da die entsprechende Datenbank nicht zugänglich war.

Die Suche wurde am 12.11.2013 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

Suchstrategien wurden für alle Register und sämtliche Rechercheziele separat entwickelt. Als Suchbegriffe wurden insbesondere verschiedene Abwandlungen der Prüfintervention Macitentan verwendet. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

Die Suche ergab einen relevanten Treffer. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie von Macitentan, SERAPHIN.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der geeigneten Studien aus den in medizinischen Datenbanken und Studienregistern identifizierten Studien fand nach der Entfernung von Dubletten anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) in zwei Schritten statt und wurde von zwei voneinander unabhängigen Personen vollzogen. Dazu wurde im ersten Schritt ein Titel-/Abstract-Screening und im zweiten Schritt ein Volltext-Screening durchgeführt. Die Ausschlussgründe im Volltextscreening wurden dokumentiert. Abweichende Beurteilungen wurden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Personen geklärt und entsprechend dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-G bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen entsprechend Anhang 4-G dokumentiert.

Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Erstellung einer Randomisierungsreihenfolge, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patient und Prüfarzt, Vergleichbarkeit der Eigenschaften der Studienarme bei Studienbeginn, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren für die Prognose relevanten Faktoren. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotential wurde entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden

konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotential angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten war, wurde dies als hohes Verzerrungspotential angesehen. Dieser Fall musste auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotentials vorlagen (z. B. bei der ausschließlichen Verfügbarkeit von Publikationen). Lagen hingegen zusätzlich Unterlagen – z. B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, wurden diese in die Bewertung des Verzerrungspotentials einbezogen.

Die Verzerrungspotentialbewertung wurde zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führte nicht zum Ausschluss von Daten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In Modul 4 wird zur Nutzenbewertung ausschließlich die SERAPHIN-Studie berücksichtigt. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte und kontrollierte klinische Studie. Die Darstellung dieser Studie entspricht den in diesem Dossier zitierten Items 2b bis 14 nach CONSORT sowie dem CONSORT-Flow-Chart (vgl. Anhang 4-F).

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁶ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361–366.

⁷ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573–577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Nutzenbewertung von Macitentan erfolgt anhand der Zulassungsstudie SERAPHIN. An dieser Stelle erfolgt eine Zusammenfassung der wesentlichen Merkmale dieser Studie, detailliertere Informationen finden sich in den folgenden Abschnitten.

Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, sofern sie zum Eintrittszeitpunkt 12 Jahre oder älter waren und eine bestätigte PAH-Diagnose der WHO-/NYHA-Klassen II bis IV vorlag. Als bestätigte PAH-Diagnose galt eine Diagnose bei Vorliegen der folgenden hämodynamischen Werte gemäß Rechtsherzkatheteruntersuchung:

- Mittlerer pulmonal arterieller Blutdruck (mPAP) > 25 mmHg
- Pulmonaler Verschlussdruck (PCWP) oder linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) \leq 15 mmHg
- Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) in Ruhe \geq 320 dyn \times sec/cm⁵

Patienten mit folgenden PAH-Ätiologien wurden in die Studie eingeschlossen: idiopathische PAH, familiäre PAH sowie PAH, die mit Bindegewebserkrankungen, einfachen angeborenen Herzfehlern (jedoch mindestens ein Jahr nach chirurgischer Korrektur), HIV-Infektionen oder Drogen/Medikamenten und Toxinen assoziiert ist. Zudem mussten Patienten zum Einschluss in die Studie während der Basiswerterhebung einen 6-MWD-Wert \geq 50 m aufweisen.

Randomisierte Patienten konnten entweder therapienaiv sein oder bereits mit bestimmten PAH-Arzneimitteln, nämlich oralen PDE-5-Hemmern, oralen oder inhalierten Prostacyclinen sowie Kalziumkanalblockern oder L-Arginin behandelt werden, sofern ihre Dosierung mindestens seit drei Monaten vor Randomisierung stabil geblieben war. Die begleitende Therapie mit oralen Diuretika war erlaubt – vorausgesetzt die Dosierung war seit mindestens

einem Monat vor Randomisierung stabil –, wurde innerhalb von SERAPHIN jedoch nicht erfasst und nicht ausgewertet. Insgesamt wurden 742 Patienten in SERAPHIN randomisiert, davon 250 Patienten in die Placebo-Gruppe und 250 (3 mg) bzw. 242 Patienten (10 mg) in die Macitentan-Gruppen. Der überwiegende Anteil der teilnehmenden Patienten war weiblich (76,5 % gegenüber 23,5 % männlich), das Durchschnittsalter lag bei $45,6 \pm 16,13$ Jahren. Die Studienteilnehmer in SERAPHIN stammten aus Nordamerika, Westeuropa/Israel, Osteuropa/Türkei, Asien, Australien, Afrika und Lateinamerika. Mit Ausnahme von Nordamerika waren alle Regionen mit einer ähnlichen Anzahl an Patienten vertreten (ca. 17–28 %).

Die am häufigsten in SERAPHIN eingeschlossenen PAH-Ätiologien waren idiopathische PAH (55,0 %), gefolgt von mit Bindegewebserkrankungen (30,5 %) oder angeborenen einfachen Herzfehlern (8,4 %) assoziierter PAH. Der Großteil der PAH-Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung in den WHO-/NYHA-Klassen II (52,4 %) und III (45,6 %).

Begleitmedikamente (entspricht PAH-spezifischer Hintergrundtherapie) wurden von 63,7 % der Patienten in SERAPHIN eingenommen. Unter den erlaubten Begleitmedikamenten wurde der PDE-5-Inhibitor Sildenafil zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung am häufigsten eingesetzt, und zwar bei 57,6 % der SERAPHIN-Patienten. Andere eingesetzte PDE-5-Inhibitoren waren Tadalafil (0,9 %) und Vardenafil (2,8 %). Inhalatives Iloprost wurde von 3,5 % der Patienten verwendet, Beraprost fand bei 2,0 % der Patienten Anwendung. Lediglich ein Patient in der 3-mg-Gruppe nahm Treprostinil.

Patientenrelevante Endpunkte

Obwohl sich die Prognose der von pulmonal arterieller Hypertonie Betroffenen im Verlauf der letzten Jahrzehnte durch die Einführung verschiedener neuer Arzneimittel zunehmend verbessert hat, handelt es sich bei dieser Erkrankung weiterhin um eine chronisch progressive und schlussendlich tödliche Krankheit. Den bestmöglichen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit neuer Therapien in der PAH stellt entsprechend unzweifelhaft die Verringerung der Mortalität dar [6-8]. Der Einsatz dieses Endpunktes in klinischen Studien ist jedoch äußerst problematisch, da zur Bestimmung signifikanter Behandlungseffekte für ein seltenes Leiden mit vergleichsweise geringer Krankheitsinzidenz und -prävalenz unrealistisch große Studienpopulationen und lange Studiendauern vonnöten wären. Daher können solche Studien bei seltenen Leiden wie der PAH nur sehr schwer oder gar nicht durchgeführt werden [7, 9, 10]. Des Weiteren erscheint eine Studie mit Mortalität als primärem Endpunkt ethisch zweifelhaft, da dies implizieren würde, dass bei Patienten bis zum Erreichen des Endpunktes auch bei einer Krankheitsverschlechterung keine Therapieveränderung vorgenommen werden dürfte, obwohl die zur Zeit verfügbaren Behandlungsoptionen dies ermöglichen würden. Hierbei ist anzumerken, dass es in der PAH im Gegensatz zu anderen kardiovaskulären Erkrankungen vergleichsweise selten zum plötzlichen Herztod (Mortalitätsereignis) kommt; i. d. R. geht bei der PAH dem Mortalitäts- ein Morbiditätsereignis voraus. Auf dieses Morbiditätsereignis kann dann reagiert werden, um idealerweise das Mortalitätsereignis zu verhindern. Somit ist festzuhalten, dass dem allgemeinen Anliegen nach Mortalitätsendpunkt-

studien in einer seltenen Erkrankung wie der PAH aufgrund epidemiologischer und ethischer Beweggründe nicht entsprochen werden kann.

Auch aufgrund dieser Problematik wurden alle derzeitigen Arzneimittel in der Therapie der PAH nicht aufgrund ihrer Effekte auf den Endpunkt Mortalität zugelassen; ihre Wirksamkeit wurde stattdessen im Wesentlichen über die Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtests (6-MWT) bzw. der damit verbundenen Distanz (6-MWD) bestimmt [11]. Der von Zulassungsbehörden weltweit – wenn auch mittlerweile mit gewissen Einschränkungen – akzeptierte Sechs-Minuten-Gehtest ist nicht invasiv, wird gut toleriert und ist einfach durchzuführen. Er wurde daher in der vergangenen Zeit von den regulatorischen Behörden als der Goldstandard zur Beurteilung von symptomatischen Therapieerfolgen in der PAH angesehen [7, 12]. Der Test ermöglichte kürzere Studiendauern von durchschnittlich lediglich 12–24 Wochen, wobei die Frage nach den Langzeiteffekten dieser Therapien naturgemäß unbeantwortet blieb.

Im gleichen Maße, wie sich das Verständnis über Entstehung und Pathologie sowie Diagnose und Behandlung der PAH weiterentwickelt hat, sind auch die Erwartungen an die in klinischen Studien verwendeten Endpunkte gestiegen. Die Veränderung der 6-MWD (Δ 6-MWD) wird aufgrund nachgewiesener Probleme hinsichtlich Relevanz und Verlässlichkeit dieses Endpunktes zur Prognose des (dauerhaften) Therapieerfolgs zunehmend als bedenklich zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels angesehen. Entsprechend hat sich im Verlauf der letzten Jahre ein zunehmender Konsens für die Verwendung eines kombinierten Endpunkts herausgebildet, der auf „harten“, klinisch relevanten Ereignissen basiert. Dieser Konsens spiegelt sich in den Empfehlungen sowohl des 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension (Dana Point, 2008) als auch der EMA wider [10, 13]. Die kürzlich veröffentlichten Empfehlungen der Arbeitsgruppe 9 „New Trials Design and New Therapies“ des 5th World Symposium (Nizza, 2013), bestätigen diesen Konsens zu Endpunkten in der PAH [14].

Die folgenden Abschnitte beschreiben detailliert die Validität und Patientenrelevanz der in SERAPHIN berichteten Endpunkte.

Mortalität

Die Mortalität wird in der PAH als Endpunkt von besonderer Relevanz angesehen, da es sich bei der PAH um eine zurzeit unheilbare und letztlich tödliche Erkrankung handelt. Das Hauptziel der Behandlung dieser Erkrankung stellt somit unstrittig die Verlängerung des Überlebens dar [13]. Es ist hierbei wichtig, die Mortalität direkt zu bestimmen, da eine Verbesserung der Symptomatik nicht zwangsläufig mit verlängerter Überlebenszeit verbunden ist. Andererseits ist der Nachweis einer signifikanten Verbesserung des Überlebens durch ein PAH-Arzneimittel jedoch mit Herausforderungen verbunden, die zunehmend auch von den regulatorischen Stellen anerkannt werden. Insbesondere gestaltet sich die Rekrutierung einer genügend großen Anzahl Patienten, die an dieser seltenen Erkrankung leiden, auch über einen längeren Zeitraum, als sehr schwierig [13]. Entsprechend wurde bisher in der Indikation PAH keine RCT mit Mortalität jeglicher Ursache als primärem

Endpunkt durchgeführt. Die meisten bislang durchgeführten Studien waren zudem von zu kurzer Dauer und wiesen zu niedrige Teilnehmerzahlen auf, um einen Behandlungseffekt auf das Überleben nachweisen zu können [10, 15].

Zusätzlich zu den Herausforderungen in der praktischen Durchführung machen es auch ethische Überlegungen fast unmöglich, einen statistisch signifikanten Effekt auf die Mortalität nachzuweisen. In Anbetracht der oftmals rapiden symptomatischen und klinischen Verschlechterung unbehandelter PAH-Patienten und der gleichzeitigen Verfügbarkeit wirksamer PAH-Arzneimittel, wäre es unethisch, den Patienten im Placebo-Arm einer Langzeitstudie sämtliche PAH-Behandlungsmöglichkeiten vorzuenthalten [16]. Um diesen ethischen Bedenken im Studiendesign zu begegnen, wurde vorgeschlagen, neue PAH-Arzneimittel plus Standardtherapie mit Placebo plus Standardtherapie zu vergleichen [15]. Dieses Vorgehen würde jedoch zu einer Verringerung des Gruppenunterschiedes führen, insbesondere bei einem Endpunkt wie der Mortalität, da im Verlauf der Studie relativ wenige Ereignisse erwartet werden, was folglich den Nachweis eines signifikanten Behandlungsunterschiedes deutlich erschweren würde [17]. Als mögliche Lösung dieser Problematik wurde in den Empfehlungen von Dana Point 2008 die Kombination verschiedener patientenrelevanter Endpunkte einschließlich der Mortalität in Form des Endpunktes *time to clinical worsening* (TTCW) vorgeschlagen [15]. Dieser Endpunkt bzw. der verwandte, jedoch im Gegensatz zum TTCW zentral im Kontext der Langzeitverbesserung zu verstehende Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses

Als unheilbare und progrediente Erkrankung ist die Mortalität bei der PAH hoch. Fast immer kommt es aber im Verlauf der Erkrankung zunächst zu einer zunehmenden, oft beträchtlichen, Morbidität, die eine Verschlechterung des klinischen Zustandes widerspiegelt. Als Beispiele der Morbidität wären hier ungeplante Krankenhauseinweisungen aufgrund der PAH, die Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder auch die Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu nennen. Entsprechend sehen sowohl EMA als auch die entsprechende Arbeitsgruppe des 4th World Symposium on PAH (Dana Point, 2008) die Zeit bis zum Eintreten von Ereignissen der klinischen Verschlechterung als validen Endpunkt zur klinischen Überprüfung der Wirksamkeit von Arzneimitteln in der PAH an [10, 13].

Wie im nächsten Abschnitt detailliert ausgeführt wird, besteht zunehmend Skepsis gegenüber Relevanz, Sensitivität und Interpretation der Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT). Die *Task Force on End Points and Clinical Trial Design* des 4th World Symposium kam daher zu der Schlussfolgerung, dass die Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit in pivotalen PAH-Studien ausschließlich als sekundärer Endpunkt erfolgen sollte [10]. Stattdessen wird für Phase-III-Studien ein kombinierter Endpunkt empfohlen, der als „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ (*time to clinical worsening*, TTCW) bezeichnet wurde und sowohl Mortalitäts- als auch objektiv bestimmbare „harte“ Morbiditätsereignisse, die im Zusammenhang zur PAH-Progression stehen, enthalten sollte [10].

Es ist an dieser Stelle wichtig, auf den Unterschied zwischen der sehr robusten Definition des TTCW-Endpunktes in den Dana-Point-Empfehlungen von 2008 und den unterschiedlichen Definitionen dieses Endpunktes in früheren PAH-Studien hinzuweisen. So wurde die TTCW in der Vergangenheit nicht einheitlich und zudem nicht immer stringent definiert (vgl. Tabelle 4-3), was wiederum die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien deutlich beeinträchtigt [9, 10]. So ist davon auszugehen, dass eine nicht ausreichend stringente Endpunktdefinition zu einer höheren Anzahl an Ereignissen führt.

Dementsprechend bestand ein klarer Bedarf nach einer eindeutigen und stringenten Definition des TTCW-Endpunktes, im Speziellen für die Komponente „Verschlechterung der PAH“, sowie für ein unabhängiges und verblindetes Komitee zur Beurteilung der eingetretenen Ereignisse, um damit die Konsistenz der Ereignisse innerhalb einer PAH-Studie sicherzustellen [7, 9].

Tabelle 4-3: Komponenten des TTCW in früheren PAH-Studien

Studie	Hospitalisierung	Tod	Lungentransplantation	Symptomatisches Fortschreiten	Abbruch wegen fehlender Verbesserung oder klinischer Verschlechterung (nach 6-MWD)	Verschlechterung der Funktionsklasse (nach WHO/NYHA)	Notwendigkeit zusätzlicher Therapie	Atriale Septostomie
BREATHE-1	✓	✓	✓		✓	✓ ²	✓	✓
EARLY	✓	✓			✓ ¹	✓ ²		
STRIDE-1		✓	✓				✓	✓
STRIDE-2	✓	✓	✓	✓	✓ ²	✓ ²	✓	✓
ARIES-1	✓	✓	✓	✓	✓ ²	✓ ²	✓	✓
ARIES-2	✓	✓	✓	✓	✓ ²	✓ ²	✓	✓
SUPER-1	✓	✓	✓				✓	
STEP	✓	✓	✓		✓		✓	
PHIRST ¹	✓	✓	✓			✓	✓	✓
PACES	✓	✓	✓				✓	

Quelle: Peacock et al. 2010 [7], McLaughlin et al. 2009 [10], modifiziert

¹) Wird nur in Aufstellung von Peacock et al. aufgeführt.

²) Wird nur in Aufstellung von McLaughlin et al. aufgeführt.

Anmerkung: In den aufgeführten Studien ist die klinische Verschlechterung i. d. R. durch das Eintreten bereits eines der Einzelereignisse „Verschlechterung im 6-MWT“, „Verschlechterung der Funktionsklasse“ oder „Notwendigkeit zusätzlicher Therapie“ definiert.

Auf der Basis dieser Anforderungen empfiehlt die *Task Force on End Points and Clinical Trial Design* eine einheitliche Definition des TTCW-Endpunktes für zukünftige Studien, die die folgenden harten Ereignisse enthalten sollte [10]:

- Tod
- Nicht-elektive Krankenhausaufenthalte aufgrund der PAH (mit vordefinierten Kriterien, üblicherweise die Initiierung intravenöser Prostacyclin-Therapie, Lungentransplantation oder [atriale] Septostomie)
- Fortschreiten der Erkrankung, definiert durch eine Reduktion der 6-MWD um 15 % in zwei Tests an unterschiedlichen Tagen innerhalb von zwei Wochen und eine Verschlechterung der Funktionsklasse (mit Ausnahme von Patienten, die sich bereits in Funktionsklasse IV befinden)

Die eintretenden Ereignisse sollten zudem verblindet von einem unabhängigen Entscheidungskomitee dahingehend überprüft werden, ob sie eine Folge der PAH darstellen [10]. Der hier genannten Auswahl der Einzelkomponenten des TTCW-Endpunktes sowie der Notwendigkeit für ein verblindetes Entscheidungskomitee (*Clinical Event Committee*, CEC) folgt auch die EMA in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung medizinischer Produkte zur Behandlung der PAH. Weiterhin befürwortet sie die Verwendung des TTCW als primärem Endpunkt in klinischen Studien zur PAH [13].

In der Planung der SERAPHIN-Studie [18] hat Actelion Pharmaceuticals 2007 in enger Abstimmung mit weltweit anerkannten PAH-Experten sowie den für die USA bzw. das zentrale Zulassungsverfahren von Macitentan in Europa zuständigen Zulassungsbehörden FDA, AFSSAPS und MEB [19-21] den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ entwickelt (für die genaue Definition siehe Abbildung 4-2). Dieser Endpunkt entspricht den Forderungen der später verfassten Empfehlungen des Dana-Point-Symposiums und der EMA [10, 13], geht aber in der Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ durch obligate Berücksichtigung eines weiteren klinisch relevanten Kriteriums über die obige Definition des TTCW hinaus. Ein solches Ereignis liegt nur dann vor, wenn zusätzlich zu einer genau definierten dauerhaften Verschlechterung im 6-MWT und einer Verschlechterung der PAH-Symptome die Notwendigkeit einer Änderung der PAH-Therapie vorliegt.



Abbildung 4-2: Zusammensetzung des kombinierten Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“

Wie vom Dana-Point-Symposium gefordert [10], beinhalten die Ereignisse „Atriale Septostomie“, „Lungentransplantation“ und „Initiierung einer Prostanoidtherapie“ auch diesbezügliche Hospitalisierungen. 6-MWD – Sechs-Minuten-Gehdistanz, PDE-5 – Phosphodiesterase-5, ERA – Endothelin-Rezeptor-Antagonist, PAH – pulmonal arterielle Hypertonie, i. v. – intravenös, s. c. – subkutan.

Gegenüber früheren Definitionen des TTCW (vgl. Tabelle 4-3), die nicht den Anforderungen der Expertenmeinung des Dana-Point-Symposiums und der EMA entsprechen, und in denen bereits das Eintreten nur eines der Ereignisse für das Erreichen dieser Endpunktkomponente genügte, müssen bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ alle drei genannten Einzelereignisse der „anderen Verschlechterung“ eintreten, um eine klinische Verschlechterung zu begründen (vergleiche auch Abbildung 4-2). Die notwendige Beurteilung durch ein verblindetes Clinical Event Committee, wie sie in den Empfehlungen des Dana-Point-Symposiums und durch die EMA gefordert wird, stellt die klinische Relevanz und die konsistente Beurteilung der Ereignisse zusätzlich sicher.

Auf eine Berücksichtigung des Ereignisses „Hospitalisierung“ wurde verzichtet, da die Voraussetzungen der stationären Aufnahmen in den vielen Ländern, in denen SERAPHIN durchgeführt wurde, zum Teil sehr deutlich variieren, während der übliche Grund für eine nicht-elektive Hospitalisierung, nämlich die Verschlechterung der PAH, insbesondere aufgrund der verblindeten Beurteilung durch das CEC objektiv erfasst werden kann. Ungeachtet dessen wurde in den Komponenten „Atriale Septostomie“, „Lungentransplantation“ und „Initiierung einer Prostanoidtherapie (i. v. oder s.c)“ jedoch auch eine Hospitalisierung aufgrund dieser drei Ereignisse als Ereignis des primären Endpunktes gewertet.

Ein weiterer Unterschied zur bisherigen Verwendung des TTCW besteht zudem in der erstmaligen Anwendung des Endpunkts „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ in SERAPHIN als primärem Endpunkt in einer randomisierten, kontrollierten Langzeitstudie. In vorherigen Studien wurde TTCW lediglich als sekundärer Endpunkt berücksichtigt, der zudem nur im Rahmen von zeitlich genau festgelegten Studien mit einer Dauer von 12–24 Wochen und damit anhand einer begrenzten Anzahl von Ereignissen ausgewertet werden konnte. Der Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses“ wurde hingegen in der SERAPHIN-Studie im Rahmen einer ereignisgetriebenen Studie verwendet. Das Studienende trat erst ein, nachdem eine im Protokoll spezifizierte, hohe Anzahl an Ereignissen beobachtet und durch das Clinical Event Committee bestätigt wurde. Dies führte zu einer Studiendauer von 3,6 Jahren für die längste Beobachtung, was einen enormen Informationsgewinn hinsichtlich Wirksamkeit und auch Anwendungssicherheit eines neuen Wirkstoffes durch die Generierung von dringend benötigten Langzeitdaten aus randomisierten Studien bedeutet.

In seinem allgemeinen Methodenpapier [4] beschreibt das IQWiG die Voraussetzung für die Verwendung eines kombinierten Endpunktes in der Nutzenbewertung wie folgt:

„Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts ist, dass die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts sämtliche im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkte darstellen. Hierbei können nur dann Surrogatendpunkte eingeschlossen werden, wenn sie vom Institut dezidiert als valide akzeptiert sind (siehe Abschnitt 3.1.2) [Kriterium 1]. Das Resultat für jedes im kombinierten Endpunkt zusammengefasste Einzelereignis soll auch isoliert berichtet werden [Kriterium 2]. Die Komponenten sollen von ähnlicher „Schwere“ sein. Das heißt nicht, dass sie von identischer

Bedeutung sein müssen. Beispielsweise kann Mortalität mit symptomatischem Herzinfarkt oder Schlaganfall kombiniert werden, jedoch nicht mit „stummem“ Herzinfarkt oder „stationärer Aufnahme“ [Kriterium 3].“

Die im Methodenpapier genannten Kriterien treffen sämtlich auf den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ zu. Alle verwendeten Einzelkomponenten werden auch isoliert dargestellt und sind nach Ansicht Actelions von ähnlicher Schwere (Kriterien 2 und 3). Kriterium 1 entfällt, da es sich bei keinem der Ereignisse um einen (nicht validierten) Surrogatendpunkt handelt; bei der Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ ist dies mindestens durch den Einschluss der Bedingung „Notwendigkeit neuer PAH-Behandlung“ erreicht, die zweifelsfrei nicht als Surrogatendpunkt anzusehen ist. Es handelt sich daher um einen patientenrelevanten Endpunkt.

6-MWD

Bei der Untersuchung der Gehstrecke, die ein Patient in sechs Minuten zurücklegen kann (6-Minuten-Gehdistanz, 6-MWD), bzw. der Veränderung über den Studienverlauf handelt es sich um den bisher am häufigsten in pivotalen PAH-Studien eingesetzten primären Endpunkt [15, 22]. Der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) ist ein einfach durchzuführender, günstiger und reproduzierbarer Test, der von den regulatorischen Behörden als Instrument zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit anerkannt ist [23].

In der Diskussion, ob sich die 6-MWD als patientenrelevanter Endpunkt oder als Surrogat für andere patientenrelevante Endpunkte in einer schwerwiegenden Erkrankung wie der PAH eignet, ist eine differenzierte Betrachtung der folgenden Messwerte erforderlich: des absoluten Werts zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung, des absoluten Werts zu einem vorher festgelegten Zeitpunkt nach Beginn der Therapie und der Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu diesem vorher festgelegten Zeitpunkt (Δ 6-MWD).

Wie die Ergebnisse verschiedener Register und Kohortenstudien nahelegen, korreliert der *absolute Wert* der 6-MWD zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung mit kardialer Funktion und Überleben [24-28], wenngleich einige neuere Studien keine statistisch signifikante Assoziation nachweisen konnten [29, 30]. Ebenso scheint auch der *absolute Wert* der 6-MWD, der am Ende einer vorbestimmten Behandlungsdauer bestimmt wird, eine gewisse prognostische Relevanz zu besitzen [31], wenngleich ein wünschenswerter Zielwert der 6-MWD jedoch weiterhin unklar bleibt [32].

Während also davon auszugehen ist, dass der 6-MWT-Basiswert – und mit Einschränkungen auch der absolute Wert am Ende einer vorbestimmten Behandlungsdauer – prognostischen Wert für die Mortalität und andere patientenrelevante Ereignisse besitzt, scheint die *Verbesserung* dieses Wertes durch eine medizinische Intervention nicht mit einer besseren Prognose der PAH zu korrelieren. Bestätigung hierfür findet sich in einer 2010 durchgeführten Meta-Analyse, die eine kumulative Verringerung der Mortalität um 39 % durch den Einsatz verschiedener Vasodilatoren über einen mittleren Zeitraum der untersuchten klinischen Studien von 14 Wochen, aber keinen statistischen Zusammenhang

dieser Verringerung mit der *Verbesserung* im 6-MWT feststellen konnte [33]. Ebenso konnten Fritz und Kollegen zwar erneut bestätigen, dass der *Basiswert* im 6-MWT mit der 2-Jahres-Überlebensrate korreliert, gleichzeitig konnten sie jedoch auch nachweisen, dass die erneute Bestimmung der 6-MWD *während der Behandlung* über einen Zeitraum von zwölf Wochen nur einen sehr geringen prognostischen Zusatzwert zur Vorhersage der 2-Jahres-Überlebensrate gegenüber dem 6-MWT-*Basiswert* besitzt [34]. Vielmehr zeigte die *Verbesserung* der Gehstrecke unter Therapie (Δ 6-MWD) keine Korrelation mit der 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Zum gleichen Schluss kommt auch eine Meta-Analyse von Gabler et al., in der die Ergebnisse aus zehn RCTs ausgewertet wurden. Hier zeigt sich, dass der Effekt der PAH-Behandlung auf klinisch relevante Endpunkte (Tod, Lungentransplantation, atriale Septostomie, Hospitalisierung aufgrund sich verschlechternder PAH, Abbruch wegen zunehmenden Rechtsherzversagens, Hinzufügen weiterer PAH-Medikation) nur zu 22 % durch die Δ 6-MWD erklärt werden kann und damit die Δ 6-MWD laut Aussage der Autoren einen „inadäquaten Surrogatendpunkt“⁸ darstellt, der „möglicherweise nicht ausreichend ist, um alleine verwendet zu werden“⁹ [35].

Umgekehrt ermöglichte die *Verringerung* der 6-MWD jedoch die Vorhersage der Mortalität bei Patienten mit PAH; eine durch wiederholtes Testen an unterschiedlichen Tagen bestätigte *Verschlechterung* im 6-MWT von 15 % stellt einen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit dar, von dem gezeigt werden konnte, dass er indikativ für das Fortschreiten der PAH ist [36]. Entsprechend hat die Dana-Point-*Task Force on End Points and Clinical Trial Design* die *Verschlechterung* der 6-MWD um 15 % als geeignetes Instrument zur Bestimmung der klinischen Verschlechterung der PAH anerkannt. Dies setzt jetzt jedoch voraus, dass die *Verschlechterung* der 6-MWD – wie in SERAPHIN im kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- und Mortalitätsereignisses“ geschehen – mit anderen klinischen Erhebungen, wie z. B. der Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse, kombiniert wird [10].

Wenngleich es sich bei der *Verbesserung* der 6-MWD nicht um ein Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität handelt, so ist sie doch als ein Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten von Bedeutung und steht als solche in Verbindung mit den täglichen Aktivitäten der Patienten. Entsprechend wurde die 6-MWD in der Nutzenbewertung von Pirfenidon, d. h. im Anwendungsgebiet „Idiopathische pulmonale Fibrose“ als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [37, 38] und wird auch in der Nutzenbewertung von Macitentan zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Morbidität angeführt.

⁸ Originalzitat: “However, Δ 6-MWD remains an inadequate surrogate end point given the modest degree of mediation of the treatment effect.”

⁹ Originalzitat: “Thus, the finding of true but modest mediation by 6-MWD suggests that it may not be sufficient to use on its own.”

Hospitalisierung

Nach den Ausführungen des IQWiG in seinem allgemeinen Methodenpapier wird als patientenrelevant verstanden, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [4]. Entsprechend ist die Auswertung von Anzahl und Dauer stationärer Aufenthalte bzw. der Zeit bis zur Hospitalisierung als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne dieser Definition zu verstehen, da Patienten durch die Hospitalisierung in bedeutsamem Ausmaß an der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten behindert werden. In der Nutzenbewertung von Macitentan werden die verschiedenen Endpunkte, die die stationäre Aufnahmen betrachten („Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Zeit bis zur Hospitalisierung wegen PAH“; „Hospitalisierungen wegen PAH“ und „... jeglicher Ursache“), zur Bestimmung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Morbidität herangezogen, analog zum Vorgehen des G-BA in der Nutzenbewertung von Ivacaftor [39].

Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse

Das Standardsystem zur Klassifizierung der Schwere der PAH-Erkrankung ist die in Tabelle 4-4 dargestellte Einteilung in funktionale Klassen nach der World Health Organization (WHO) bzw. der New York Heart Association (NYHA) [40, 41]. Die Einteilung in WHO-/NYHA-Klassen wird als wichtiges Instrument zur Erfassung des klinischen Status und der klinischen Verbesserung der PAH-Patienten angesehen. In klinischen Studien, Beobachtungsstudien und Registeranalysen konnte wiederholt eine Korrelation zwischen der WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiserhebung und der Mortalität beobachtet werden [25, 31, 42-46]. Zudem ist eine Verbesserung aus höheren Klassen in die WHO-/NYHA-Klassen I und II prädiktiv für verbessertes Überleben [10], während die Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse mit einer erhöhten Mortalität korreliert [28].

Die gegenwärtigen Behandlungsleitlinien der PAH definieren die Verbesserung bzw. Stabilisierung der WHO-/NYHA-Klasse als eines der vorrangigen Ziele der PAH-Behandlung [10, 11, 47]; gleichzeitig sehen die regulatorischen Behörden in der Langzeitverbesserung der WHO-/NYHA-Klasse einen klinisch signifikanten Endpunkt [13]. Die funktionelle Klassifizierung nach WHO/NYHA ermöglicht eine direkte Aussage über den klinischen Status und insbesondere auch die Symptome des Patienten [13] und steht somit in unmittelbarem Zusammenhang mit seinen täglichen Aktivitäten. Es handelt sich beim Endpunkt „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ daher um einen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität.

Tabelle 4-4: Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach WHO/NYHA

Funktionsklasse	Definition
I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, aber ohne daraus resultierende Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Normale körperliche Aktivitäten verursachen keine übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden leichten Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden deutlichen Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Weniger als normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unvermögen zur Ausführung jeglicher körperlicher Aktivitäten ohne dass sich Symptome einstellen. Es zeigen sich Anzeichen des Rechts-Herz-Versagens. Dyspnoe und Erschöpfung können sich bereits in Ruhe einstellen. Die Beschwerden werden durch körperliche Aktivität weiter gesteigert.
Quelle: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der PH (ESC/ERS) [11]	

Veränderung der Lebensqualität

Neben der Verlängerung des Überlebens und der Verbesserung der Symptome ist laut den Empfehlungen des 4th World Symposium on PAH ein weiteres Hauptziel der PAH-Behandlung die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [15]. Diese Forderung wird unter anderem auch durch die EMA gestützt, die in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln in der PAH die gesundheitsbezogene Lebensqualität als wichtigen sekundären Endpunkt ansieht, da PAH-Arzneimittel aufgrund ihrer Darreichungsform (z. B. als belastende kontinuierliche intravenöse Infusion) oder assoziierter Nebenwirkungen negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben könnten [13].

Unter den Instrumenten, die bisher zur Bestimmung der Lebensqualität in PAH-Studien eingesetzt wurden, finden sich sowohl generische Fragebögen wie der Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) als auch krankheitsspezifische (aber nicht PAH-spezifische) Fragebögen [15, 48].

Ein grundsätzliches Bedenken gegenüber dem Einsatz generischer Fragebögen, die nicht spezifisch für den Einsatz bei Patienten mit PAH validiert wurden, ist, dass diese möglicherweise für die Patienten wichtige Probleme/Symptome nicht erfassen. Veränderungen im Gesundheitszustand führen daher nicht unbedingt zu einer Veränderung der Lebensqualität, gemessen anhand dieser Fragebögen [49]. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist jedoch kein für die PAH spezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt worden. Daher wurden in Studien häufig Instrumente, die spezifisch für Herzerkrankungen oder respiratorische Erkrankungen sind, eingesetzt, in manchen Fällen mit

geringfügigen Adaptionen für pulmonalen Bluthochdruck (z. B. die MHLF-PH-Adaption) [50, 51]. Auch diese krankheitsspezifischen Instrumente decken nur einen Teil der Probleme bzw. Symptome ab, die in der PAH relevant sein könnten [49], und sind nicht für die PAH validiert.

Selbst der CAMPHOR-Fragebogen, der spezifisch für eine Population mit pulmonalem Bluthochdruck (PH) entwickelt wurde [52], ist möglicherweise nur sehr eingeschränkt in PAH-Studien einsetzbar, da die Validierungspopulation auch Nicht-PAH-Patienten enthielt und es unklar ist, ob in allen PH-Kategorien die gleichen Items angewendet werden sollten [48]. Zudem sind die Anwendungsmöglichkeiten von CAMPHOR aufgrund limitierter Antwort-Optionen und der Tatsache, dass er nur in wenigen anderen Sprachen als Englisch verfügbar ist, eingeschränkt.

In Abwesenheit validierter, PAH-spezifischer Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt der SF-36-Fragebogen das am häufigsten in PAH-Studien verwendete Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität dar [49]. Beim SF-36 handelt es sich um einen häufig benutzten Fragebogen, der in verschiedensten Sprachen erhältlich ist und für den Einsatz in zahlreichen Ländern und Indikationen validiert wurde [53-55]. Der SF-36 enthält die Dimensionen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlicher Schmerz“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“, die zu einer körperlichen und einer psychischen Summenskala zusammengefasst werden. Für viele Krankheiten konnten zudem bereits klinisch relevante Veränderungen (*minimal important differences*, MID) bestimmt werden [56]. Weiterhin konnte, wie aufgrund der Dimensionen des SF-36 zu erwarten war, in Studien eine Korrelation der körperlichen Summenskala des SF-36 mit 6-MWD und WHO-/NYHA-Klasse nachgewiesen werden [49].

Beim SF-36 handelt es sich folglich um ein validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das auch bereits in früheren Nutzenbewertungen zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wurde [57].

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels. Daher werden in diesem Nutzendossier alle unerwünschten Ereignisse angegeben. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Sinne dieses Nutzendossiers waren wie in der üblichen Definition Ereignisse, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu Einweisung oder verlängertem Aufenthalt im Krankenhaus führten, Behinderungen nach sich zogen oder Geburtsfehler bzw. angeborene Anomalie sind. Zusätzlich wurden Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zur Bewertung der Verträglichkeit der Studienmedikation angegeben.

Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Neben der Auswertung aller unerwünschten Ereignisse wurde innerhalb von SERAPHIN zusätzlich das Auftreten spezifischer unerwünschter Ereignisse untersucht, die üblicherweise mit der Behandlung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs) bzw. allgemein mit Vasodilatoren assoziiert werden. Das Vorgehen zur Zusammenfassung dieser unerwünschten Ereignisse in übergeordnete Komplexe (Ödeme, Verringerung des Hämoglobins, Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion, Hypotonie) wurde *a priori*, d. h. vor Beginn der Behandlungsphase festgelegt.

Symptomatische Verschlechterung

Im Beratungsgespräch zu Macitentan vom 20. Dezember 2012 [2] hatte der G-BA angegeben, „die symptomatische Krankheitsverschlechterung sei entscheidend“. Zu den Symptomen der PAH gehören gemäß G-BA „Luftnot, körperliche Leistungseinschränkung, Schwindel, Synkope, Müdigkeit und Ödeme“. Mit Ausnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, die in diesem Dossier als 6-MWD operationalisiert wird (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.8 ff.), sind sämtliche genannten Symptome innerhalb der unerwünschten Ereignisse aufgeführt (vgl. 4.3.1.3.1.12 ff.).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹⁰ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹¹ werden.

¹⁰ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials*. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177–188.

¹¹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243–296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹² erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

¹² Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557–560.

Sensitivitätsanalysen als sekundäre Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten

In SERAPHIN wurden für einzelne Endpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierbei handelt es sich insbesondere um Analysen in der Per-protocol-Population. Diese wurden bei den folgenden Endpunkten durchgeführt:

- Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses
- Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT
- Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOT
- Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6
- Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6

Für einige Endpunkte wurden zusätzlich endpunktspezifische Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung möglicher methodischer Einflussfaktoren, i. d. R. unter Ein- oder Ausschluß verschiedener Patientengruppen, durchgeführt. Hierbei handelte es sich um die folgenden Endpunkte:

- Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses
- Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6

Die konkret durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind in der Beschreibung der Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts dargestellt.

Sensitivitätsanalysen im Rahmen von Meta-Analysen und indirekten Vergleichen

Die Nutzenbewertung von Macitentan als Orphan Drug erfolgt anhand der Zulassungsstudie. Meta-Analysen oder indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt. Daher entfällt auch die Notwendigkeit zu entsprechenden Sensitivitätsanalysen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [4]. Überprüft wird die Ähnlichkeit der Subgruppen durch den Vergleich der jeweiligen Effekte in den Subgruppen und mithilfe eines Interaktionstests. Hierbei wird der Methodik des IQWiG folgend ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes

Ergebnis als Beleg für einen Unterschied gewertet, ein zum Niveau $\alpha = 0,20$ signifikantes Ergebnis wiederum wird als Hinweis gewertet [4].

Gemäß der Anforderungen des Nutzendossiers sind zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren des medizinischen Zusatznutzens *a priori*, d. h. im Studienprotokoll festgelegte Subgruppenanalysen, immer zu berichten. Da innerhalb des Studienprotokolls von SERAPHIN keine Subgruppenanalysen spezifiziert werden [18], entfällt jedoch die Notwendigkeit zur Darstellung *a priori* festgelegter Subgruppen für Macitentan.

Unabhängig davon werden jedoch die Ergebnisse der Analysen zu den vom G-BA geforderten Subgruppen Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere bzw. -stadium (entspricht in der PAH der WHO-/NYHA-Klasse) dargestellt. Darüber hinaus erfolgt zusätzlich eine Darstellung der Subgruppen nach PAH-Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung (mögliche Effektmodifikation) und nach geographischer Region (entsprechend der vom G-BA geänderten Vorgaben zur Nutzenbewertung [58]).

Die Subgruppenanalysen für Endpunkte mit kategoriellen Variablen wurden mithilfe eines Cox-Modells unter Einschluss von Behandlung, Subgruppe und „Behandlung \times Subgruppe“ als Faktoren durchgeführt. Der zugehörige Interaktionstest wurde mit „ $n - 1$ “ Freiheitsgraden durchgeführt, wobei „ n “ die Anzahl der Subgruppenkategorien repräsentiert. War der Interaktionsterm signifikant gegenüber einem Niveau von 0,01, so wurde der Behandlungseffekt jeder Subgruppen-Variablen auf Basis des Cox-Modells unter Einschluss des Interaktionsterms abgeschätzt. War der Interaktionsterm nicht signifikant, so wurde der Behandlungseffekt mit einem separaten Cox-Modell abgeschätzt, das den Interaktionsterm nicht enthielt. Die Schätzer des Behandlungseffektes (HR oder RR) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle für die einzelnen Kategorien der Subgruppen werden als Forest-Plots dargestellt.

Für die Subgruppe Alter wurden die Trennpunkte so gewählt, dass sie die Altersgruppen Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre), Erwachsene (18–64 Jahre) und Senioren (> 64 Jahre) abdecken.

Die Entscheidung zur Unterteilung der Studienpopulation in zwei Subgruppen, die auf der einen Seite Patienten der WHO-/NYHA-Klassen I/II und auf der anderen Seite Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III/IV zusammenfassen, folgt vor allem den Therapiezielen der aktuellen Leitlinien. Als eines der Ziele wird hierbei angesehen, dass Patienten die WHO-/NYHA-Klassen I oder II erreichen und in diesen stabilisiert werden sollen, während für Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV eine Anpassung der Therapie empfohlen wird [11, 59]. Zudem ist der mögliche Therapieerfolg in den Klassen I und II möglicherweise durch den Ceiling-Effekt beschränkt, was in den Klassen III und IV nicht der Fall ist. Nur ein geringer Anteil der Patienten in SERAPHIN befand sich zudem in den WHO-/NYHA-Klassen I und IV, sodass eine individuelle Auswertung dieser Schweregrade nur wenig sinnvoll erscheint.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹³. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁴, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁵ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁶, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁷.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁸.

¹³ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1–148.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105–3124.

¹⁵ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897–900.

¹⁶ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279–301.

¹⁷ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁸ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
SERAPHIN	ja	abgeschlossen	Ereignisgetriebene Studie. Die Behandlungsphase begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete (EOT) mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts, dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende. Das Studienende (EOS) trat nach Erreichen von 285 CEC-bestätigten Ereignissen des primären Endpunkts ein. Die mediane Behandlungsdauer betrug 115,6 Tage (3 mg Macitentan), 118,4 Tage (10 mg Macitentan) bzw. 101,3 Tage (Placebo).	Placebo 3 mg Macitentan 10 mg Macitentan

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der hier abgebildete Studienstatus entspricht dem Stand vom 27.01.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
keine	

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

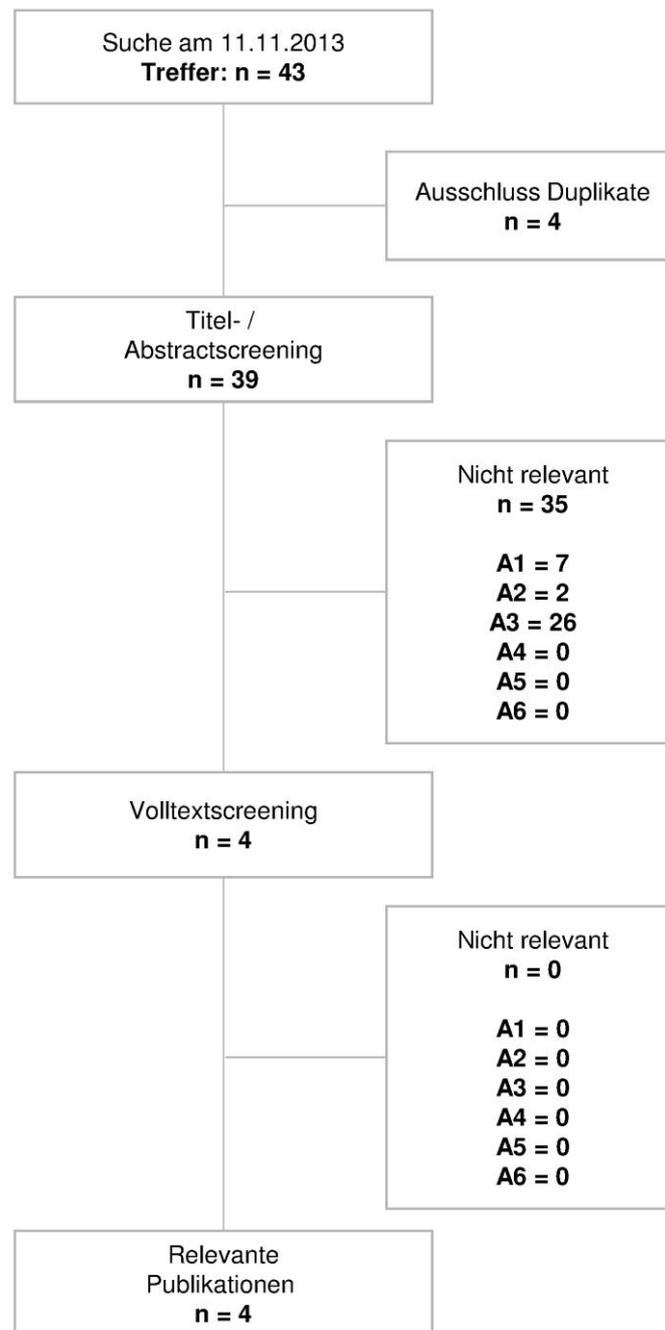


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche führte zur Identifikation von vier Publikationen, die Veröffentlichungen oder Teilveröffentlichungen der Zulassungsstudie SERAPHIN darstellen.

Identifiziert wurden ein wissenschaftlicher Artikel [60] und drei Abstracts zu Konferenzbeiträgen [61-63].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
SERAPHIN	clinicaltrials.gov [64], WHO ICTRP [65], EU-CTR [66], PharmNet.bund [67]	ja	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
SERAPHIN	ja	ja	nein	ja [3]	ja [64-67]	ja [60-63, 68, 69]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SERAPHIN	RCT, ereignis- getrieben, placebo- kontrolliert doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene und Kinder ≥ 12 Jahre mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II bis IV. Eingeschlossene PAH- Ätiologien waren IPAH, FPAH, PAH, die mit Bindegewebs- erkrankungen, einfachen angeborenen systemisch pulmonalem Shunts (mindestens ein Jahr nach chirurgischem Verschluss), HIV oder Drogen/Medikamenten und Toxinen assoziiert ist. Eingeschlossene Patienten waren entweder therapienaiv oder auf stabiler PAH- Hintergrundtherapie.	Placebo (n = 250) 3 mg Macitentan (n = 250) 10 mg Macitentan (n = 242)	Ereignisgetriebene Studie. Die Behandlungsphase begannt zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete (EOT) mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts, dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende. Das Studienende (EOS) trat nach Erreichen von 285 CEC- bestätigten Ereignissen des primären Endpunkts ein. Die mediane Behandlungsdauer betrug 115,6 d (3 mg Macitentan), 118,4 d (10 mg Macitentan) bzw. 101,3 d (Placebo).	Europa (Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Kroatien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Weißrussland) Australien Asien (China, Hong Kong, Indien, Israel, Malaysia, Singapur, Taiwan, Thailand) Afrika (Südafrika) Lateinamerika (Argentinien, Chile, Kolumbien, Mexiko, Peru) Nordamerika (Kanada, USA) 05/2008–03/2012	Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses; Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT, Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang, Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS, Anzahl an Hospitalisierungen und Tagen mit stationärem Aufenthalt wegen PAH vom Basiswert bis EOT, Anzahl an Hospitalisierungen und Tagen mit stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache vom Basiswert bis EOT, Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6, Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6,

	Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten, Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichen oder erhalten, Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36), unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse (Anämien, Ödeme, Leberfunktionsstörungen, Hypotonie).
IPAH – idiopathische PAH, FPAH – familiäre PAH, EOT – <i>end-of-treatment</i> , EOS – <i>end-of-study</i>	

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Placebo	Macitentan 3 mg	Macitentan 10 mg
SERAPHIN	Placebo, 1 Filmtablette täglich, oral + ggf. bestehende PAH- Therapie (Hintergrundtherapie)	Macitentan, 1 Filmtablette à 3 mg täglich, oral + ggf. bestehende PAH- Therapie (Hintergrundtherapie)	Macitentan, 1 Filmtablette à 10 mg täglich, oral + ggf. bestehende PAH- Therapie (Hintergrundtherapie)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Placebo N = 250	Macitentan 3 mg N = 250	Macitentan 10 mg N = 242	Gesamt N = 742
SERAPHIN				
Geschlecht [n / (%)]				
n	249	248	242	739
männlich	65 / 26,1 %	61 / 24,6 %	48 / 19,8 %	174 / 23,5 %
weiblich	184 / 73,9 %	187 / 75,4 %	194 / 80,2 %	565 / 76,5 %
Alter (Jahre)				
n	249	248	242	739
Mittelwert	46,7	44,5	45,5	45,6
Standardabweichung	17,03	16,26	14,99	16,13
Alter [n / (%)]				
n	249	248	242	739
< 18	7 / 2,8 %	7 / 2,8 %	6 / 2,5 %	20 / 2,7 %
18 – 64	199 / 79,9 %	208 / 83,9 %	209 / 86,4 %	616 / 83,4 %
≥ 65	43 / 17,3 %	33 / 13,3 %	27 / 11,2 %	103 / 13,9 %
Body Mass Index (kg/m ²)				
n	249	248	242	739
Mittelwert	25,2	25,8	25,6	25,5
Standardabweichung	5,11	6,36	6,06	5,86
Rasse [n / (%)]				
n	249	248	242	739
Kaukasier/weiß	131 / 52,6 %	137 / 55,2 %	135 / 55,8 %	403 / 54,5 %
Schwarz	8 / 3,2 %	5 / 2,0 %	6 / 2,5 %	19 / 2,6 %
Asiatisch	71 / 28,5 %	69 / 27,8 %	65 / 26,9 %	205 / 27,7 %
Hispanisch	37 / 14,9 %	37 / 14,9 %	35 / 14,5 %	109 / 14,7 %
andere	2 / 0,8 %	-	1 / 0,4 %	3 / 0,4 %

Region [n / (%)]				
n	249	248	242	739
Nordamerika	30 / 12,0 %	30 / 12,1 %	23 / 9,5 %	83 / 11,2 %
Westeuropa/Israel	50 / 20,1 %	41 / 16,5 %	48 / 19,8 %	139 / 18,8 %
Osteuropa/Türkei	59 / 23,7 %	63 / 25,4 %	62 / 25,6 %	184 / 24,9 %
Asien	68 / 27,3 %	70 / 28,2 %	68 / 28,1 %	206 / 27,9 %
Lateinamerika	42 / 16,9 %	44 / 17,7 %	41 / 16,9 %	127 / 17,2 %
Ätiologie [n / (%)]				
n	247	247	241	735
Idiopathisch	126 / 51,0 %	144 / 58,3 %	134 / 55,6 %	404 / 55,0 %
Angeboren	3 / 1,2 %	8 / 3,2 %	2 / 0,8 %	13 / 1,8 %
Bindegewebserkrankung	81 / 32,8 %	70 / 28,3 %	73 / 30,3 %	224 / 30,5 %
Angeborener Herzfehler	26 / 10,5 %	15 / 6,1 %	21 / 8,7 %	62 / 8,4 %
HIV-Infektion	3 / 1,2 %	1 / 0,4 %	6 / 2,5 %	10 / 1,4 %
Drogen/Medikamente und Toxine	8 / 3,2 %	9 / 3,6 %	5 / 2,1 %	22 / 3,0 %
WHO-/NYHA-Klasse [n / (%)]				
n	249	248	242	739
I	-	-	1 / 0,4 %	1 / 0,1 %
II	129 / 51,8 %	138 / 55,6 %	120 / 49,6 %	387 / 52,4 %
III	116 / 46,6 %	105 / 42,3 %	116 / 47,9 %	337 / 45,6 %
IV	4 / 1,6 %	5 / 2,0 %	5 / 2,1 %	14 / 1,9 %
Begleittherapie [n / (%)]				
n	249	248	242	739
Nein	95 / 38,2 %	85 / 34,3 %	88 / 36,4 %	268 / 36,3 %
Ja	154 / 61,8 %	163 / 65,7 %	154 / 63,6 %	471 / 63,7 %
Sildenafil	140 / 56,2 %	146 / 58,9 %	140 / 57,9 %	426 / 57,6 %
Tadalafil	2 / 0,8 %	3 / 1,2 %	2 / 0,8 %	7 / 0,9 %
Vardenafil	8 / 3,2 %	5 / 2,0 %	8 / 3,3 %	21 / 2,8 %
Iloprost	3 / 1,2 %	13 / 5,2 %	10 / 4,1 %	26 / 3,5 %
Beraprost	4 / 1,6 %	5 / 2,0 %	6 / 2,5 %	15 / 2,0 %
Treprostinil	-	1 / 0,4 %	-	1 / 0,1 %

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

SERAPHIN ist die einzige Studie, die für die Nutzenbewertung von Macitentan herangezogen wurde.

Bei SERAPHIN handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte und ereignisgetriebene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten wurden im 1:1:1-Verhältnis auf die drei Behandlungsgruppen (Placebo, 3 mg Macitentan, 10 mg Macitentan) randomisiert. Die Studie beinhaltete eine Screening-Periode von bis zu 28 Tagen,

der sich die Behandlungsphase anschloss (vgl. auch Abbildung 4-4). Das Ende der Behandlungsphase (*end-of-treatment*, EOT) wurde erreicht, wenn entweder ein durch das Clinical Event Committee (CEC) bestätigtes Ereignis des primären Endpunkts eintrat, die Behandlung vorzeitig abgebrochen wurde oder das Gesamtende der Studie eintrat.

Patienten, bei denen eine Verschlechterung der PAH (Erreichen des primären Endpunktes) zur Beendigung der (doppelblinden) Behandlungsphase geführt hatte, konnten anschließend nach schriftlicher Zustimmung durch Actelion in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL aufgenommen werden und wurden dort mit 10 mg Macitentan behandelt. Gleiches gilt für Patienten, bei denen bis zum Ende der Studie (*end-of-study*, EOS) kein Ereignis des primären Endpunktes aufgetreten war.

Alle weiteren Patienten wurden ermutigt auch nach EOT (d. h. nach Beendigung der Behandlung mit Macitentan oder Placebo) bis EOS in SERAPHIN zu verbleiben. Auch für diese Patienten wurde der Vitalstatus bis EOS aufgezeichnet, sofern sie nicht zwischenzeitlich die Studie verlassen hatten (d. h. gestorben waren, die Einverständniserklärung zurückgezogen hatten oder als „Lost to follow-up“ deklariert wurden).

Bei Patienten, die sich gegen eine Teilnahme an der Extensionsstudie entschieden oder für diese nicht geeignet waren, wurde eine 28-tägige Sicherheitsnachverfolgung nach EOT durchgeführt.

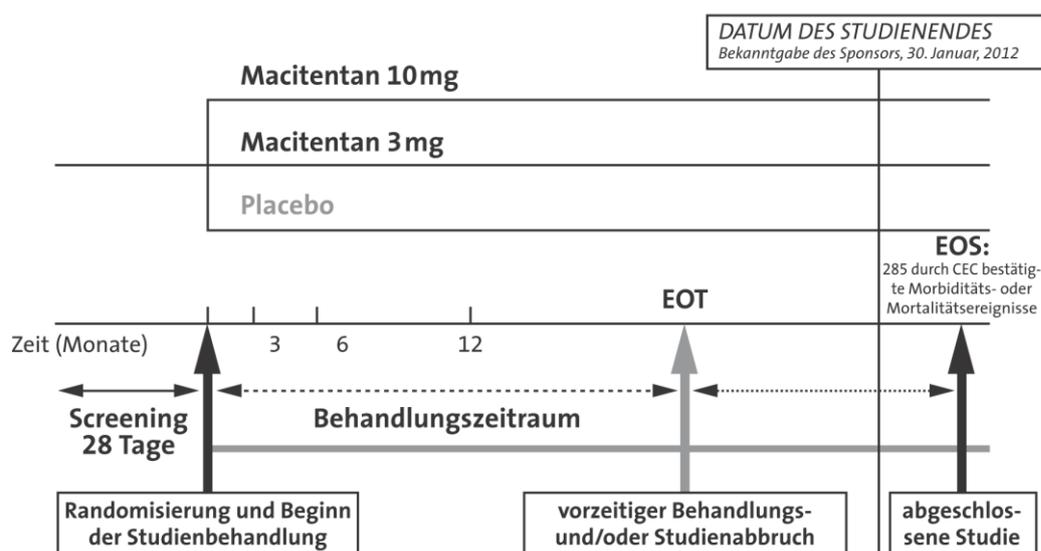


Abbildung 4-4: Studiendesign SERAPHIN

EOT – *end-of-treatment*, EOS – *end-of-study*, CEC – *Clinical Event Committee*

Insgesamt wurden 742 Patienten für SERAPHIN randomisiert, davon 250 Patienten in die Placebo-Gruppe und 250 (3 mg) bzw. 242 Patienten (10 mg) in die Macitentan-Gruppen. Der überwiegende Anteil der teilnehmenden Patienten war weiblich (76,5 %), das Durchschnittsalter lag bei $45,6 \pm 16,13$ Jahren. Die Studienteilnehmer in SERAPHIN stammten aus Nordamerika, Westeuropa/Israel, Osteuropa/Türkei, Asien, Australien, Afrika und

Lateinamerika. Mit Ausnahme von Nordamerika waren alle Regionen mit einer ähnlichen Anzahl an Patienten vertreten (ca. 17–28 %).

Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, sofern sie zum Eintrittszeitpunkt 12 Jahre oder älter waren und eine bestätigte PAH-Diagnose der WHO-/NYHA-Klassen II bis IV vorlag. In SERAPHIN eingeschlossene PAH-Ätiologien waren idiopathische PAH, familiäre PAH sowie PAH, die mit Bindegewebserkrankungen, angeborenen Herzfehlern (jedoch mindestens ein Jahr nach chirurgischer Korrektur), HIV-Infektionen oder Drogen/Medikamenten und Toxinen assoziiert war. Zudem mussten Patienten zum Einschluss in die Studie während der Basiswerterhebung einen 6-MWD-Wert ≥ 50 m aufweisen.

Randomisierte Patienten konnten entweder therapienaiv sein oder bereits mit bestimmten PAH-Arzneimitteln, nämlich oralen PDE-5-Hemmern, oralen oder inhalierten Prostacyclinen sowie Kalziumkanalblockern oder L-Arginin behandelt werden, sofern ihre Dosierung mindestens seit drei Monaten vor Randomisierung stabil geblieben war. Die begleitende Therapie mit oralen Diuretika war erlaubt – vorausgesetzt die Dosierung war seit mindestens einem Monat vor Randomisierung stabil –, wurde innerhalb von SERAPHIN jedoch nicht erfasst und nicht ausgewertet.

Die am häufigsten in SERAPHIN eingeschlossenen PAH-Ätiologie war idiopathische PAH (55,0 %), gefolgt von mit Bindegewebserkrankungen (30,5 %) oder angeborenen einfachen Herzfehlern (8,4 %) assoziierter PAH. Der Großteil der PAH-Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung in den WHO-/NYHA-Klassen II (52,4 %) und III (45,6 %).

Begleitmedikamente (entspricht PAH-spezifischer Hintergrundtherapie) wurden von 63,7 % der Patienten in SERAPHIN eingenommen. Unter den erlaubten Begleitmedikamenten wurde der PDE-5-Inhibitor Sildenafil zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung am häufigsten eingesetzt, und stellte bei 57,6 % der SERAPHIN-Patienten das zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung am häufigsten verwendete PAH-Arzneimittel dar. Andere eingesetzte PDE-5-Inhibitoren waren Tadalafil (0,9 %) und Vardenafil (2,8 %). Inhalatives Iloprost wurde von 3,5 % der Patienten verwendet, Beraprost fand bei 2,0 % der Patienten Anwendung. Lediglich ein Patient in der 3-mg-Gruppe nahm Treprostinil.

Macitentan und Placebo wurden einmal täglich (jeweils morgens) oral in Form einer Filmtablette verabreicht. Die verwendeten Placebo-Tabletten waren in Farbe, Form und Geschmack identisch zu den Macitentan-Tabletten.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
SERAPHIN	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-F, sowie auf den in Anhang 4-G dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in SERAPHIN adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei SERAPHIN handelt es sich um eine doppelt verblindete Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet. Für die Ereignisse des primären Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ und des sekundären Endpunktes „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH“ fand darüber hinaus eine verblindete Bewertung des Zusammenhangs zur PAH durch das Clinical Event Committee statt.

Das Verzerrungspotential in der dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses	Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS	Hospitalisierungen wegen PAH	Hospitalisierungen jeglicher Ursache	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6	Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6	Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten	Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichen oder erhalten	Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse
SERAPHIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Aufgrund der Zulassung von Macitentan, die sich nur auf die 10-mg-Dosis Macitentan erstreckt, wird die Darstellung der Ergebnisse der SERAPHIN-Studie im Folgenden ebenfalls auf die 10-mg-Dosierung beschränkt.

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1 Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	<p>Das primäre Ziel der Reduktion des Risikos für ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis wurde untersucht als Zeit vom Beginn der Behandlungsphase bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bis zu EOT, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod oder Auftreten eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses (AE) mit tödlichem Ausgang, das innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftrat <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - Atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - Initiierung einer intravenösen (i. v.) oder subkutanen (s. c.) Prostanoid-Gabe (z. B. Epoprostenol, Treprostinil) oder Hospitalisierung zur Initiierung einer i. v. oder s. c. Prostanoid-Gabe <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - Andere Verschlechterung der PAH <p>Andere Verschlechterung der PAH war definiert als das kombinierte Auftreten der folgenden drei Ereignisse bei einem Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert, bestätigt durch zwei 6-MWTs, die an unterschiedlichen Tagen innerhalb von zwei Wochen durchgeführt wurden <li style="text-align: center;"><i>und</i> ○ Verschlechterung der PAH-Symptome, die mindestens eines der beiden folgenden einschloss: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder keine Veränderung bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse IV zum Basiswert ▪ Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf optimierte Therapie mit oralen Diuretika ansprachen <li style="text-align: center;"><i>und</i> ○ Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments (jedoch nur nach Beendigung der Studienmedikation) inklusive: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orale oder inhalierte Prostanoid-Gabe (z. B. Iloprost) ▪ Orale Phosphodiesterase-Inhibitoren (z. B. Sildenafil) ▪ ERAs (z. B. Bosentan, Ambrisentan) ▪ Intravenöse Diuretika <p>Die Beobachtungsphase des primären Endpunktes startete mit der ersten Einnahme der Studienmedikation und endete zum Zeitpunkt EOT plus sieben Tage. Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, ohne dass bei ihnen ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs plus sieben Tage zensiert. Patienten, bei denen am Ende der Studie (EOS, vom Sponsor als 30. Januar 2012 festgestellt) kein Ereignis aufgetreten war, wurden für die Analyse des primären Endpunktes zur letzten Untersuchung während der Studie zensiert.</p> <p>Ein unabhängiges <i>Clinical Event Committee</i> (CEC) begutachtete sämtliche Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse in verblindeter Weise und bewertete, ob die Kriterien für einen Einschluss in die Analyse des primären Endpunktes erfüllt waren. Zudem bewertete das CEC</p>

die Art des primären Endpunkt-Ereignisses und bestätigte, ob es sich um ein Mortalitätsereignis aufgrund der PAH handelte.

Fehlte eine Untersuchung zur Bestätigung der klinischen Verschlechterung der PAH (z. B. der konfirmatorische zweite 6-MWT), wurde die Qualifikation dieses Ereignisses zum Einschluss in die Analyse des primären Endpunktes dem klinischen Urteil des CEC überlassen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN						
Ereigniszeit-analyse	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Gesamtraten	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch ¹

¹⁾ Für die Analyse der Gesamtzahl der Ereignisse dieses Endpunktes als Risk Ratios muss abweichend ein hohes Verzerrungspotential angenommen werden (vgl. folgenden Abschnitt).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet. Sämtliche Ereignisse wurden zudem in verblindeter Weise von einem unabhängigen CEC begutachtet und bewertet (d. h. entweder als Ereignis qualifiziert oder abgelehnt).

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-randomized-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Das verwendete statistische Verfahren ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Die dargestellte Beurteilung des Verzerrungspotentials gilt jedoch lediglich für die Auswertung des Endpunktes in Form einer Ereigniszeitanalyse. Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wurde die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“), wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 20.12.2012 [2] gefordert, zusätzlich als dichotome Ereignisse, d. h. in Form von Risk Ratios samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle ausgewertet. Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Abweichend von der Ereigniszeitanalyse muss daher für die Auswertung in Form von Risk Ratios von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN		
Intervention	Placebo N = 250	Macitentan 10 mg N = 242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten (%)		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	188	208
Zensierte Patienten	14	17
Patienten mit Ereignis	48	17
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	80,1	92,7
Monat 12		
Patienten unter Risiko	160	187
Zensierte Patienten	22	22
Patienten mit Ereignis	68	33
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	71,4	85,5
Monat 18		
Patienten unter Risiko	135	171
Zensierte Patienten	25	26
Patienten mit Ereignis	90	45
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	61,5	79,9
Monat 24		
Patienten unter Risiko	122	155
Zensierte Patienten	29	30
Patienten mit Ereignis	99	57
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	57,3	74,3
Monat 30		
Patienten unter Risiko	64	91
Zensierte Patienten	74	86
Patienten mit Ereignis	112	65
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	50,2	70,0
Monat 36		
Patienten unter Risiko	23	41
Zensierte Patienten	112	129
Patienten mit Ereignis	115	72
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	47,0	63,2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Monat 42				
Patienten unter Risiko	1		1	
Zensierte Patienten	133		165	
Patienten mit Ereignis	116		76	
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	43,9		49,1	
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
HR (97,5 % KI)			0,547 (0,392 ; 0,762)	
p (Logrank-Test)			< 0,0001	
Anzahl Ereignisse je Behandlungsgruppe für den gesamten kombinierten Endpunkt und seine Einzelkomponenten (CEC-bestätigt, EOT)				
Intervention	Placebo N = 250		Macitentan 10 mg N = 242	
	n	%	n	%
Gesamt ¹	116	46,4	76	31,4
Andere Verschlechterung	93	37,2	59	24,4
Tod	17	6,8	16	6,6
Initiierung Prostanoidtherapie	6	2,4	1	0,4
Lungentransplantation	-	-	-	-
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
			RR ² (95 % KI) p	
Gesamt ¹			0,68 (0,53 ; 0,86) 0,0009	
Andere Verschlechterung			0,66 (0,49 ; 0,87) 0,0025	
Tod			0,97 (0,49 ; 1,91) 1,0000	
Initiierung Prostanoidtherapie			0,17 (0,01 ; 1,15) 0,1227	
Lungentransplantation			-	
<p>¹) Das Ereignis „Atriale Septostomie“ trat in keiner der Behandlungsgruppen auf und ist daher in dieser Liste nicht aufgeführt.</p> <p>²) RR, 95 % KI und p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Es handelt sich um eine Post-hoc-Analyse mit hohem Verzerrungspotential.</p> <p>HR – Hazard Ratio, RR – Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall (zweiseitig), CEC – <i>Clinical Event Committee</i>, EOT – <i>end-of-treatment</i></p>				

Für die Analyse des primären Endpunktes „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ wurde die All-randomized-Population ausgewählt. Sie entspricht der Definition der ITT-Population im Sinne der verwendeten Dossievorlage, so wie sie in Anhang 4-G beschrieben ist.

Insgesamt trat im Beobachtungszeitraum (EOT plus sieben Tage) bei 76 Patienten in der 10-mg-Macitentan-Gruppe ein CEC-bestätigtes Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis auf. In der a priori definierten Ereigniszeitanalyse führte der Einsatz von Macitentan zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Hazard Ratios (HR) von 45 % (HR: 0,547; 97,5 % KI: 0,392 ; 0,762; $p < 0,0001$) gegenüber Placebo. Die 10-mg-Macitentan-Dosierung erreichte somit die in der Studie präspezifizierten Signifikanz-Kriterien für ein „beweiskräftiges“ (d. h. statistisch hoch signifikantes) Studienergebnis.

Abbildung 4-5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes in der All-randomized-Population. Die Trennung zwischen der Macitentan-Gruppe und der Placebo-Gruppe erfolgte früh und ist nach 6 Monaten bereits sehr deutlich (Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten: 80,1 % (Placebo), 92,7 % (Macitentan 10 mg)).

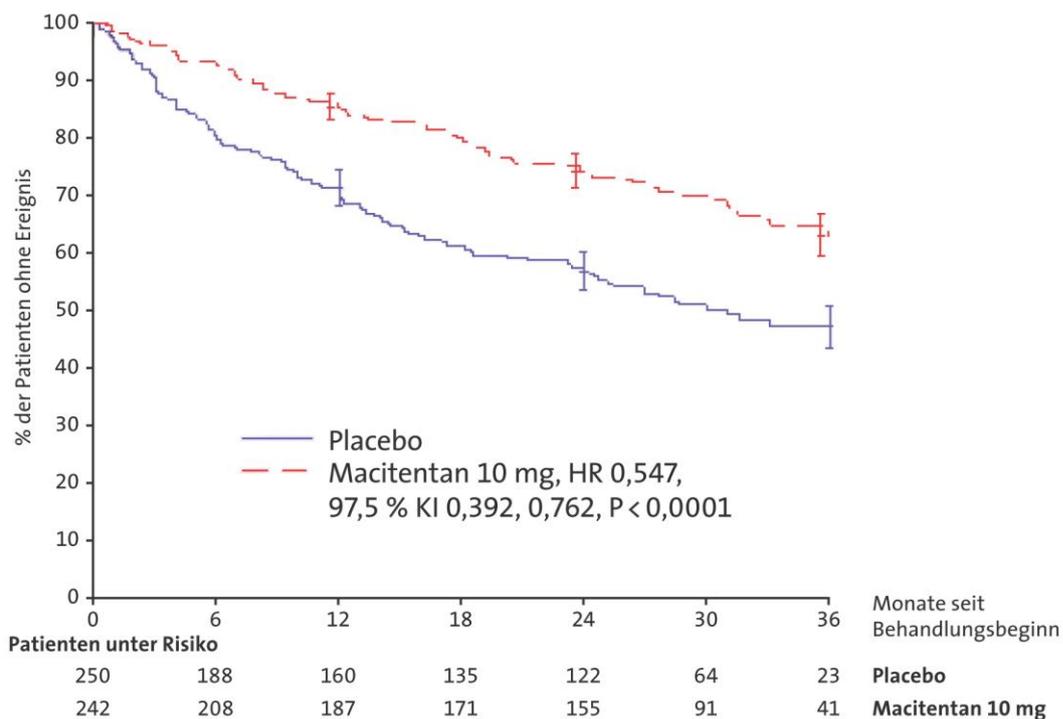


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“

Die Ereigniszeitanalyse ist bis zum Zeitpunkt 36 Monate dargestellt; zu diesem Zeitpunkt waren noch mindestens 10 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase.

Zusätzlich zur All-randomized-Population wurde in der SERAPHIN-Studie der primäre Endpunkt „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ in Form

einer Sensitivitätsanalyse auch für die Per-protocol-Population ausgewertet. Das Ergebnis dieser Analyse war konsistent zu den Ergebnissen in der All-randomized-Population; die HR für das Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses gegenüber Placebo betrug im 10-mg-Macitentan-Arm 0,524 (97,5 % KI: 0,371 ; 0,739; p (Logrank) < 0,0001). Ebenso wie in der Analyse der All-randomized-Population etablierte sich der Effekt früh und blieb über die gesamte Behandlungsphase bestehen.

Neben der bereits aufgeführten Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ in der Per-protocol-Population wurden weitere Sensitivitätsanalysen in der All-randomized-Population durchgeführt, die in Tabelle 4-17 zusammenfassend dargestellt sind. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit der primären Analyse des Endpunktes und bestätigen erneut die Überlegenheit von Macitentan gegenüber Placebo. Eine detaillierte Beschreibung der Sensitivitätsanalysen ist in Abschnitt 9.7.3.3 des Studienberichtes von SERAPHIN enthalten [3].

Tabelle 4-17: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“

Sensitivitätsanalyse	Behandlungseffekt gegenüber Placebo
	Hazard ratio (97,5 % KI), p-Wert (Logrank)
	Macitentan 10 mg
Analyse mit Einschluss der Ereignisse von Patienten, die Anzeichen einer Verschlechterung der PAH vor dem vorzeitigen Abbruch der Behandlung zeigten	0,559 (0,408 ; 0,766), p < 0,0001
Analyse mit Einschluss der Ereignisse einer Patientenuntergruppe, die als Patienten mit „konsistenter“ oder „typischer“ PAH identifiziert wurden	0,553 (0,392 ; 0,779), p < 0,0001
Analyse mit Einschluss von Daten, die zum Zeitpunkt der Initiierung PAH-spezifischer Therapie zensiert wurden	0,527 (0,375 ; 0,740), p < 0,0001
Analyse mit Einschluss aller Ereignisse unabhängig von der Bewertung durch das CEC	0,506 (0,367 ; 0,698), p < 0,0001
Analyse mit zum Todeszeitpunkt zensierten Ereignissen, bei Patienten, die aufgrund einer mit der PAH nicht in Beziehung stehenden Ursache verstarben (bestätigt durch das CEC)	0,505 (0,357 ; 0,716), p < 0,0001
Analyse unter Anwendung des Auftrittsdatums eines Ereignisses, so wie es im CRF berichtet wurde	0,547 (0,392 ; 0,762), p < 0,0001
Weitere Erläuterungen zu den Sensitivitätsanalysen finden sich in Abschnitt 9.7.3.3 des Studienberichts [3].	
CEC – <i>Clinical Event Committee</i> , CRF – <i>case report form</i>	

Über den gesamten Behandlungszeitraum (EOT) betrachtet, erlebten 31,4 % der Patienten im 10-mg-Macitentan-Arm mindestens ein CEC-bestätigtes Mortalitäts- oder Morbiditätsereignis und damit bedeutend weniger als im Placebo-Arm (46,4 %).

Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos gegenüber Placebo von 32 % (RR: 0,68; 95 % KI: 0,53 ; 0,86, p = 0,0009) in der vom G-BA geforderten Analyse der Gesamtraten, deren Ergebnisse – wie bereits zum Beginn des Abschnittes beschrieben – als potentiell hoch verzerrt anzusehen sind. Das am häufigsten auftretende Ereignis innerhalb des kombinierten primären Endpunktes bis EOT war „Andere Verschlechterung der PAH“. Es trat bei 37,2 %

der Patienten im Placebo-Arm und damit deutlich häufiger als unter Macitentan auf (10 mg: 24,4 %). Innerhalb der verschiedenen Behandlungsarme trat das Ereignis „Tod“ nur bei einer geringen Anzahl der Patienten als erstes Ereignis auf, die Häufigkeiten unterscheiden sich zudem zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich (10 mg Macitentan: 6,6 %; Placebo: 6,8 %). Die Ereignisse „Initiierung einer Prostanoidtherapie“ und „Lungentransplantation“ traten jeweils nur sehr selten auf und lassen alleinstehend nur eine sehr limitierte Aussage zum Behandlungseffekt durch Macitentan zu; numerisch gesehen zeigt sich jedoch zumindest in der Vermeidung der Initiierung einer Prostanoidtherapie ebenfalls ein Vorteil von Macitentan gegenüber Placebo (RR: 0,17; 95 % KI: 0,01 ; 1,15). Das Ereignis „Atriale Septostomie“ wiederum trat in keiner der Behandlungsgruppen auf.

Das allgemein seltene Auftreten der Ereignisse „Tod“, „Initiierung einer Prostanoidtherapie“ und „Lungentransplantation“ trotz der für die Indikation PAH herausragenden hohen Fallzahl in der gesamten Studie und der sehr langen Beobachtungszeit unterstreicht die Schwierigkeiten, die mit einer alleinstehenden Beobachtung dieser Mortalitäts- und Morbiditätsereignisse in der PAH verbunden sind, und bestätigt erneut eindrücklich die Notwendigkeit eines kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätseindpunktes zur klinischen Evaluierung eines neuen Wirkstoffes in der PAH.

Eine weitere Aufteilung der Endpunktkomponente „Andere Verschlechterung der PAH“ in die Subkomponenten „Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 %“, „Verschlechterung der Symptome der PAH“ und „Notwendigkeit neuer PAH-Therapie“ erfolgte nicht und ist auch weder aus statistischer noch methodischer Sicht sinnvoll, da jedes der drei genannten Ereignisse gleichzeitig auftreten musste, um als Ereignis „Andere Verschlechterung der PAH“ gewertet zu werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Die Zeit bis zum Tod wegen PAH oder zur Hospitalisierung wegen PAH wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und dem ersten Auftreten des Todes wegen PAH oder der Hospitalisierung wegen PAH bis zu EOT plus sieben Tage. Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Datum der Beendigung der Studienmedikation plus sieben Tage und dem EOS-Datum rechtszensiert, sofern sie nicht zuvor aus anderen Gründen als der PAH verstorben waren. In diesem Falle wurden sie zum Datum des Todes zensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN						
Ereigniszeit-analyse	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Gesamtraten	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch ¹⁾
¹⁾ Für die Analyse der Gesamtzahl der Ereignisse dieses Endpunktes als Risk Ratios muss abweichend ein hohes Verzerrungspotential angenommen werden (vgl. folgenden Abschnitt).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet. Sämtliche Ereignisse wurden zudem in verblindeter Weise von einem unabhängigen CEC begutachtet und bewertet (d. h. entweder als Ereignis qualifiziert oder abgelehnt).

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-randomized-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Die Strategie zur Ersetzung von fehlenden Werten ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Die dargestellte Beurteilung des Verzerrungspotentials gilt jedoch lediglich für die Auswertung des Endpunktes in Form einer Ereigniszeitanalyse. Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wurde die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“), wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 20.12.2012 [2] gefordert, zusätzlich als dichotome Ereignisse, d. h. in Form von Risk Ratios samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle ausgewertet. Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt

ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Abweichend von der Ereigniszeitanalyse muss daher für die Auswertung in Form von Risk Ratios von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN		
Intervention	Placebo N = 250	Macitentan 10 mg N = 242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten (%)		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	188	203
Zensierte Patienten	26	27
Patienten mit Ereignis	36	12
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	84,8	94,6
Monat 12		
Patienten unter Risiko	155	183
Zensierte Patienten	42	37
Patienten mit Ereignis	53	22
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	76,7	89,8
Monat 18		
Patienten unter Risiko	132	166
Zensierte Patienten	50	44
Patienten mit Ereignis	68	32
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	69,0	84,8
Monat 24		
Patienten unter Risiko	119	152
Zensierte Patienten	61	52
Patienten mit Ereignis	70	38
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	67,9	81,7
Monat 30		
Patienten unter Risiko	62	86
Zensierte Patienten	109	112
Patienten mit Ereignis	79	44
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	62,0	77,9
Monat 36		
Patienten unter Risiko	22	39
Zensierte Patienten	145	153
Patienten mit Ereignis	83	50
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	55,4	70,6

Monat 42				
Patienten unter Risiko	1		1	
Zensierte Patienten	165		191	
Patienten mit Ereignis	84		50	
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	51,4		70,6	
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
HR (97,5 % KI)			0,500 (0,335 ; 0,747)	
p (Logrank-Test)			< 0,0001	
Anzahl Ereignisse je Behandlungsgruppe (EOT)				
Intervention	Placebo N = 250		Macitentan 10 mg N = 242	
	n	%	n	%
Gesamt	84	33,6	50	20,7
Todesfälle wegen PAH	14	5,6	7	2,9
Hospitalisierungen wegen PAH	82	32,8	49	20,2
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
			RR ¹ (95 % KI) p	
Gesamt			0,61 (0,44 ; 0,84) 0,0016	
Todesfälle wegen PAH			0,52 (0,18 ; 1,25) 0,1809	
Hospitalisierungen wegen PAH			0,62 (0,44 ; 0,85) 0,0021	
¹) RR, 95 % KI und p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Es handelt sich um eine Post-hoc-Analyse mit hohem Verzerrungspotential. HR – Hazard Ratio, RR – Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall (zweiseitig), EOT – <i>end-of-treatment</i>				

Beim Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierungen wegen PAH“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Komponenten „Zeit bis zum Tod wegen PAH“ und „Zeit bis zur Hospitalisierung wegen PAH“. Die Beurteilung des Zusammenhangs zur PAH als Grund für die Hospitalisierung erfolgte in diesem Kombinationsendpunkt durch den Prüfarzt, der Zusammenhang der Todesfälle zur PAH wurde durch das verblindete CEC bewertet, da es sich gleichzeitig auch um ein Ereignis des primären Endpunkts „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ handelte.

Der Behandlungseffekt (Hazard Ratio gegenüber Placebo) für das Risiko des Auftretens eines Todesfalles wegen PAH oder einer Hospitalisierung wegen PAH betrug im 10-mg-Macitentan-Arm 0,500 (97,5 % KI: 0,335 ; 0,747; $p < 0,0001$). Dies entspricht einer jeweils signifikanten relativen Risikoreduktion von 50 % und stellt somit eine klinisch relevante Verbesserung durch Macitentan dar.

Die Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ ist in Abbildung 4-6 dargestellt. Wie auch schon in der Analyse des Endpunktes „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ stellte sich der Effekt der Macitentan-Behandlung früh ein und wurde über den gesamten Behandlungszeitraum aufrechterhalten.

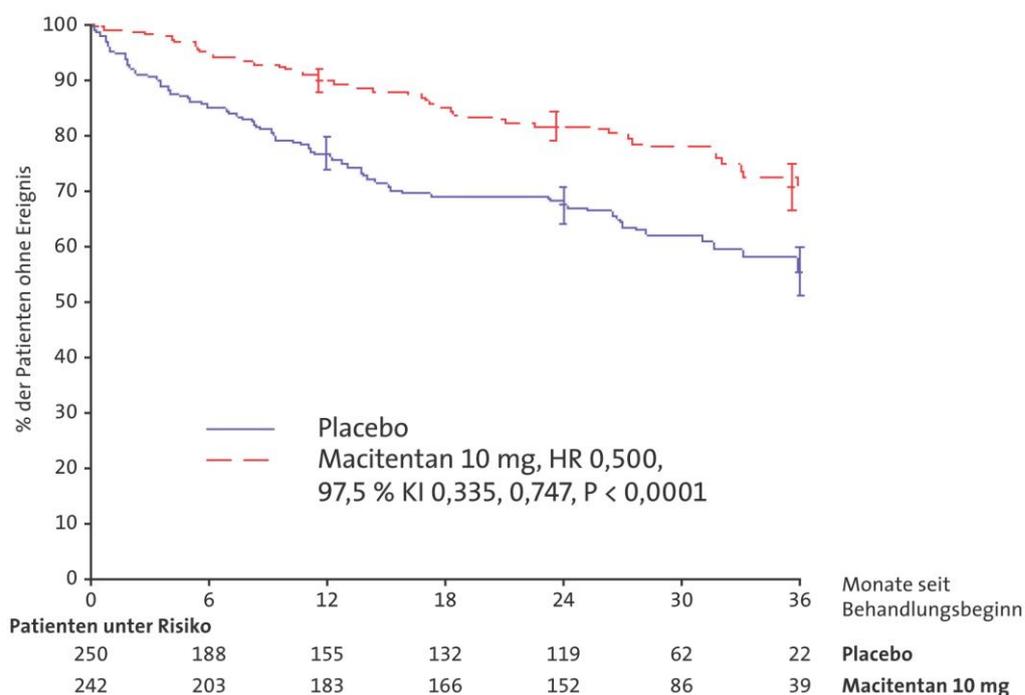


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierungen wegen PAH bis EOT“

Die Definition der CEC-bewerteten Todesfälle wegen PAH bis EOT plus sieben Tage schlossen zusätzlich Todesfälle mit ein, die als Folge einer CEC-bestätigten Verschlechterung bis zu vier Wochen nach Ende der Behandlung auftraten. Die Ereigniszeitanalyse ist bis zum Zeitpunkt 36 Monate dargestellt; zu diesem Zeitpunkt waren noch mindestens 10 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in der Per-protocol-Population waren auch hier konsistent zu den Ergebnissen in der All-randomized-Population (siehe Tabelle 4-21).

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ in der Per-protocol-Population

Behandlungseffekt gegenüber Placebo	
	Macitentan 10 mg
HR (97,5 % KI)	0,506 (0,330 ; 0,776)
p (Logrank-Test)	0,0003
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall	

Bis zum Ende der Behandlung (EOT) plus sieben Tage wurden im Placebo-Arm bei 84 von 250 Patienten (33,6 %) Todesfälle wegen PAH oder Hospitalisierungen wegen PAH registriert. Im Gegensatz dazu waren nur 50 von 242 Patienten (20,7 %) unter Macitentan von einem Ereignis betroffen. Der größte Teil der auftretenden Ereignisse in diesem kombinierten Endpunkt waren Hospitalisierungen wegen PAH, jedoch waren sowohl die Anzahl der Todesfälle als auch die Anzahl der Hospitalisierungen wegen PAH gegenüber Placebo verringert.

Im Fall der Hospitalisierungen handelte es sich um eine statistisch signifikante Verringerung des relativen Risikos von 38 % (95 % KI: 0,44 ; 0,85, $p = 0,0021$) in der vom G-BA geforderten Analyse der Gesamtraten, deren Ergebnisse – wie bereits zum Beginn des Abschnittes beschrieben – jedoch als potentiell hoch verzerrt anzusehen sind.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang wurde bestimmt als Zeit vom Beginn der Behandlungsphase bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT plus sieben Tage oder Zeit bis zum Auftreten eines therapiebedingten AEs bis EOT plus sieben Tage, das sowohl zum permanenten Therapieabbruch der Studienmedikation als auch innerhalb von vier Wochen nach EOT zum Tod führte. Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation plus sieben Tage und dem EOS-Datum rechtszensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN						
Ereigniszeit-analyse	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Gesamtraten	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch ¹
¹⁾ Für die Analyse der Gesamtzahl der Ereignisse dieses Endpunktes als Risk Ratios muss abweichend ein hohes Verzerrungspotential angenommen werden (vgl. folgenden Abschnitt).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-randomized-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Die Strategie zur Ersetzung von fehlenden Werten ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Die dargestellte Beurteilung des Verzerrungspotentials gilt jedoch lediglich für die Auswertung des Endpunktes in Form einer Ereigniszeitanalyse. Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wurde die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“), wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 20.12.2012 [2] gefordert, zusätzlich als dichotome

Ereignisse, d. h. in Form von Risk Ratios samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle ausgewertet. Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Abweichend von der Ereigniszeitanalyse muss daher für die Auswertung in Form von Risk Ratios von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN		
Intervention	Placebo N = 250	Macitentan 10 mg N = 242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten (%)		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	198	209
Zensierte Patienten	41	27
Patienten mit Ereignis	11	6
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	95,2	97,4
Monat 12		
Patienten unter Risiko	163	188
Zensierte Patienten	73	46
Patienten mit Ereignis	14	8
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	93,6	96,4
Monat 18		
Patienten unter Risiko	139	172
Zensierte Patienten	95	59
Patienten mit Ereignis	16	11
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	92,4	94,8
Monat 24		
Patienten unter Risiko	123	157
Zensierte Patienten	110	74
Patienten mit Ereignis	17	11
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	91,7	94,8
Monat 30		
Patienten unter Risiko	67	91
Zensierte Patienten	164	138
Patienten mit Ereignis	19	13
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	89,8	93,3
Monat 36		
Patienten unter Risiko	24	41
Zensierte Patienten	207	188
Patienten mit Ereignis	19	13
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	89,8	93,3

Monat 42				
Patienten unter Risiko	1		2	
Zensierte Patienten	230		226	
Patienten mit Ereignis	19		14	
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	89,8		86,1	
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
HR (97,5 % KI)			0,638 (0,287 ; 1,418)	
p (Logrank-Test)			0,2037	
Anzahl Ereignisse je Behandlungsgruppe (EOT)				
Intervention	Placebo N = 250		Macitentan 10 mg N = 242	
	n	%	n	%
Gesamt	19	7,6	14	5,8
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
			RR ¹ (95 % KI) p	
Gesamt			0,76 (0,36 ; 1,54) 0,4736	
¹) RR, 95 % KI und p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. Es handelt sich um eine Post-hoc-Analyse, die als potentiell hoch verzerrt anzusehen ist. HR – Hazard Ratio, RR – Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall (zweiseitig), EOT – <i>end-of-treatment</i>				

In der Analyse des Endpunktes „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT“ konnte eine relative Risikoreduktion von 36 % in der Macitentan-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe beobachtet werden, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (HR: 0,638; 97,5 % KI: 0,287 ; 1,418, p = 0,2037). Dennoch bestand zu jedem Zeitpunkt ein numerischer Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe (vgl. Abbildung 4-7).

Es gilt hierbei zu beachten, dass sich Patienten, bevor sie versterben, üblicherweise erst klinisch verschlechtern und damit EOT erreichen und die Behandlungsphase verlassen, wodurch im Verlauf der Behandlungsphase nur wenige Todesfälle als *erste* Ereignisse auftraten, die in die statistische Auswertung einfließen konnten. Dadurch wurde die Demonstration eines statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen zusätzlich deutlich erschwert.

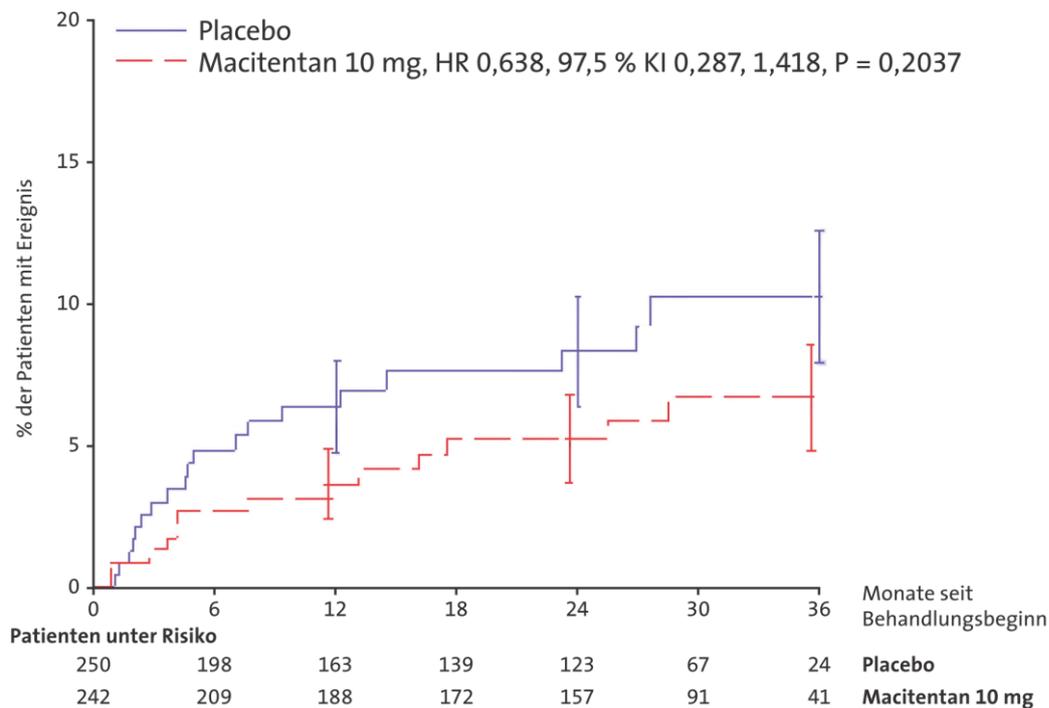


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“

Die Ereigniszeitanalyse ist bis zum Zeitpunkt 36 Monate dargestellt; zu diesem Zeitpunkt waren noch mindestens 10 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase.

Eine Sensitivitätsanalyse mit der Per-protocol-Population erbrachte gegenüber der primären Analyse konsistente Ergebnisse (siehe Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang“ in der Per-protocol-Population

Behandlungseffekt gegenüber Placebo	
Macitentan 10 mg	
HR (97,5 % KI)	0,661 (0,287 ; 1,522)
p (Logrank-Test)	0,2622
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall	

Das Ereignis „Tod jeglicher Ursache“ wurde bis EOT plus sieben Tage bei 14 Patienten in der 10-mg-Macitentan-Gruppe und bei 19 Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet; dies entspricht einem relativen Anteil von 5,8 % bzw. 7,6 % an der Gesamtzahl der Patienten in den beiden Armen.

Die Risk Ratio aus der als potentiell hoch verzerrt anzusehenden Analyse der Gesamtraten betrug 0,76 (95 % KI: 0,36 ; 1,54, p = 0,4736).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.4 Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS wurde bestimmt als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod bis EOS. Patienten ohne Ereignis wurden zum EOS-Datum rechtszensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN						
Ereigniszeit-analyse	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Gesamtraten	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch ¹
¹) Für die Analyse der Gesamtzahl der Ereignisse dieses Endpunktes als Risk Ratios muss abweichend ein hohes Verzerrungspotential angenommen werden (vgl. folgenden Abschnitt).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-randomized-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Die Strategie zur Ersetzung von fehlenden Werten ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Die dargestellte Beurteilung des Verzerrungspotentials gilt jedoch lediglich für die Auswertung des Endpunktes in Form einer Ereigniszeitanalyse. Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse wurde die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“), wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 20.12.2012 [2] gefordert, zusätzlich als dichotome Ereignisse, d. h. in Form von Risk Ratios samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle ausgewertet. Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt eine solche Auswertung jedoch voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraumes (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Abweichend von der Ereigniszeitanalyse muss daher für die Auswertung in Form von Risk Ratios von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN		
Intervention	Placebo N = 250	Macitentan 10 mg N = 242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten (%)		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	231	230
Zensierte Patienten	6	3
Patienten mit Ereignis	13	9
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	94,7	96,3
Monat 12		
Patienten unter Risiko	219	225
Zensierte Patienten	10	5
Patienten mit Ereignis	21	12
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	91,4	95,0
Monat 18		
Patienten unter Risiko	214	221
Zensierte Patienten	10	5
Patienten mit Ereignis	26	16
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	89,3	93,3
Monat 24		
Patienten unter Risiko	208	211
Zensierte Patienten	11	5
Patienten mit Ereignis	31	26
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	87,2	89,1
Monat 30		
Patienten unter Risiko	124	132
Zensierte Patienten	85	80
Patienten mit Ereignis	41	30
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	82,6	86,9
Monat 36		
Patienten unter Risiko	51	63
Zensierte Patienten	156	145
Patienten mit Ereignis	43	34
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	80,7	82,9

Monat 42				
Patienten unter Risiko	4		5	
Zensierte Patienten	202		202	
Patienten mit Ereignis	44		35	
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	78,5		78,7	
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
HR (97,5 % KI)			0,771 (0,464 ; 1,282)	
p (Logrank-Test)			0,2509	
Anzahl Ereignisse je Behandlungsgruppe (EOS)				
	n	%	n	%
Gesamt	44	17,6	34	14,0
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
			RR ¹ (95 % KI) p	
Gesamt			0,80 (0,51 ; 1,21) 0,3236	
¹) RR und 95 % KI und p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt. HR – Hazard Ratio, RR – Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall (zweiseitig), EOS – <i>end-of-study</i>				

In der SERAPHIN-Studie wurden bis zum Ende der Studie (EOS) 34 Todesfälle¹⁹ in der 10-mg-Macitentan-Gruppe und 44 Todesfälle in der Placebo-Gruppe beobachtet. Dies entspricht einem relativen Anteil an der Gesamtpatientenzahl je Arm von 14,0 % bzw. 17,6 %. Die berichteten Gründe für den Tod standen überwiegend in Zusammenhang mit der Verschlechterung der PAH oder PAH-assoziierten Bedingungen.

Die Hazard Ratio gegenüber Placebo betrug 0,771 in der 10-mg-Macitentan-Gruppe (97,5 % KI: 0,464 ; 1,282, p = 0,2509). Ähnlich wie in der Betrachtung der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT ist auch in der Betrachtung der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS eine relative Risikoreduktion von 23 % festzustellen, jedoch war auch hier aus den genannten Gründen der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant. Erneut zeigt jedoch die Kaplan-Meier-Kurve über den gesamten Untersuchungszeitraum einen Trend zu 10 mg Macitentan (Abbildung 4-8).

¹⁹ Zusätzlich trat ein weiterer Todesfall auf, der nach dem Ende der Studie auftrat, jedoch Folge eines CEC-bestätigten unerwünschten Ereignisses mit Todesfolge war.

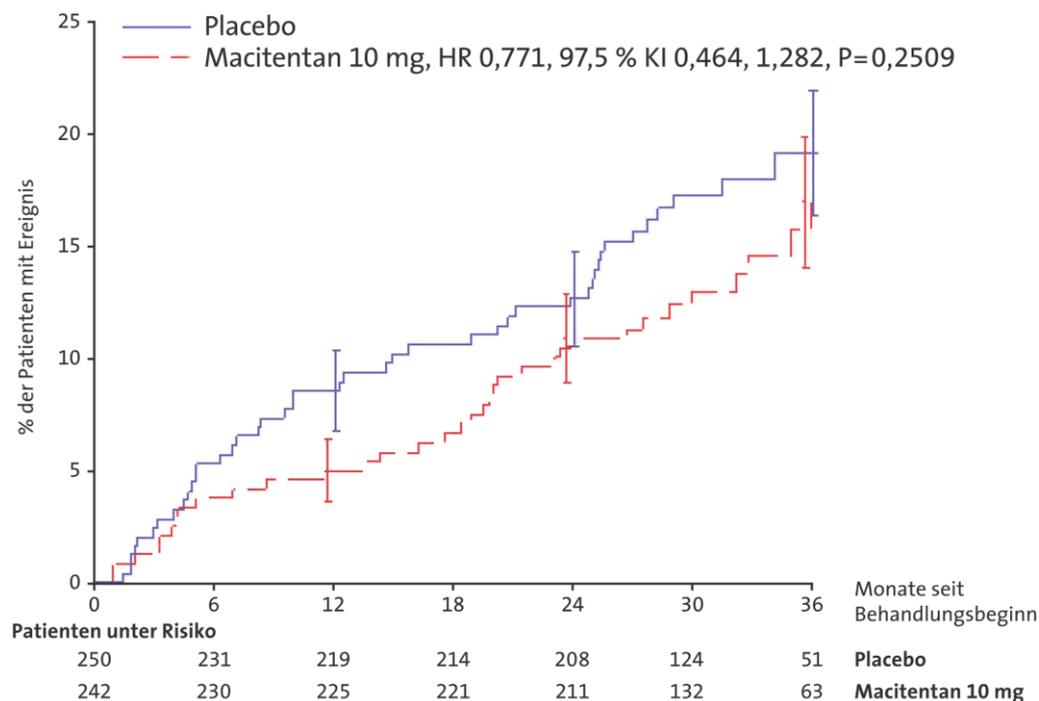


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“

Die Ereigniszeitanalyse ist bis zum Zeitpunkt 36 Monate dargestellt; zu diesem Zeitpunkt waren noch mindestens 10 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase.

Ähnlich wie die Hazard Ratio zeigt auch die Risk Ratio für den Vergleich der Gesamtraten zwischen 10 mg Macitentan und Placebo einen numerischen Vorteil für Macitentan, ist jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant (RR: 0,80; 95 % KI: 0,51 ; 1,21; p = 0,3236).

In der Betrachtung der „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ gilt es zusätzlich zu bedenken, dass Patienten nach Auftreten einer CEC-bestätigten klinischen Verschlechterung der PAH, d. h. zum Zeitpunkt EOT, in die Extensionsstudie SERAPHIN-OL wechseln konnten und dort die höhere und wie im Rahmen dieses Dossiers dargestellt hoch wirksame Dosis der aktiven Studienmedikation von 10 mg Macitentan erhielten. Dies bedeutet, dass Patienten zwar entsprechend dem ITT-Prinzip in der Behandlungsgruppe ausgewertet wurden, auf die sie ursprünglich randomisiert wurden – also in diesem Fall Placebo –, jedoch zum Auswertungszeitpunkt schon über einen längeren Zeitraum die wirksame Studienmedikation Macitentan erhalten hatten. Eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan ist daher für diesen Endpunkt durchaus wahrscheinlich.

Eine Sensitivitätsanalyse mit der Per-protocol-Population erbrachte gegenüber der primären Analyse konsistente Ergebnisse (siehe Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ in der Per-protocol-Population

Behandlungseffekt gegenüber Placebo	
	Macitentan 10 mg
HR (97,5 % KI)	0,743 (0,436 ; 1,267)
p (Logrank-Test)	0,2110
HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall	

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.5 Hospitalisierungen wegen PAH – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Hospitalisierungen wegen PAH“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	<p>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH vom Basiswert bis EOT + 7 Tage.</p> <p>Patienten, bei denen im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase kein entsprechendes Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt der Beendigung der Behandlung (EOT) zensiert.</p> <p>Anzahl pro Jahr an Hospitalisierungen wegen PAH vom Basiswert bis EOT plus 7 Tage.</p> <p>Anzahl pro Jahr an Tagen mit stationärem Aufenthalt wegen PAH vom Basiswert bis EOT plus 7 Tage.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierungen wegen PAH“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die all-randomized Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Die Strategie zur Ersetzung von fehlenden Werten ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt " Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Hospitalisierungen wegen PAH“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN		
Intervention	Placebo N=250	Macitentan 10 mg N=242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten (%)		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	188	203
Zensierte Patienten	29	27
Patienten mit Ereignis	33	12
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	14,0	5,4
Monat 12		
Patienten unter Risiko	155	183
Zensierte Patienten	45	37
Patienten mit Ereignis	50	22
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	22,2	10,2
Monat 18		
Patienten unter Risiko	132	166
Zensierte Patienten	53	47
Patienten mit Ereignis	65	29
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	30,0	13,7
Monat 24		
Patienten unter Risiko	119	152
Zensierte Patienten	64	55
Patienten mit Ereignis	67	35
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	31,1	16,9
Monat 30		
Patienten unter Risiko	62	86
Zensierte Patienten	113	115
Patienten mit Ereignis	75	41
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	36,5	20,8
Monat 36		
Patienten unter Risiko	22	39
Zensierte Patienten	149	157
Patienten mit Ereignis	79	46
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	43,2	26,3

Monat 42		
Patienten unter Risiko	1	1
Zensierte Patienten	169	195
Patienten mit Ereignis	80	46
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	47,3	26,3
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)		
HR (95 % KI)		0,484 (0,337 ; 0,697)
p (Logrank-Test)		< 0,0001
Anzahl an Hospitalisierungen pro Jahr wegen PAH		
Intervention	Placebo	Macitentan 10 mg
N	249	242
PAH-bedingte Hospitalisierungen	91	54
Behandlungstage	150.469	177.692
Mittlere jährliche PAH-bedingte Hospitalisierungsrate pro 100 Patientenjahre (95 % KI)	22,1 (18,0 ; 27,1)	11,1 (8,5 ; 14,5)
Behandlungseffektrate (95 % KI)		0,502 (0,359 ; 0,704)
p (Poisson Regressionsmodell)		< 0,0001
Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt wegen PAH		
N	249	242
Anzahl Tage mit PAH-bedingtem stationärem Aufenthalt	858	483
Behandlungstage	150.469	177.692
Mittlere Anzahl Tage mit PAH-bedingtem stationärem Aufenthalt pro Jahr (95 % KI)	2,08 (1,59 ; 2,57)	0,99 (0,67 ; 1,32)
Behandlungseffektrate (95 % KI)		0,477 (0,285 ; 0,669)
p (negatives binomiales Regressionsmodell) ¹		< 0,0001
¹) <i>Hurdle model with common overdispersion</i> Die Angaben entstammen einer bisher unveröffentlichten Post-Hoc-Analyse [69]. KI - Konfidenzintervall		

PAH-bedingte Hospitalisierungen sind ein objektives Kriterium für die Verschlechterung der PAH sowie ein Indiz für die Schwere der Erkrankung und die Belastung für den Patienten. In SERAPHIN wurde die Anzahl an Hospitalisierungen und wegen PAH und die Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt als vordefinierte pharmakoökonomische Endpunkte analysiert.

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass aufgrund des Studiendesigns in SERAPHIN, in der der Endpunkt nur bis zum Ende der Behandlung untersucht wurde, bei manchen Patienten lediglich ein Hospitalisierungsereignis aufgezeichnet wurde, da in vielen Fällen die betreffende Hospitalisierung mit einem Ereignis des primären Endpunktes und damit mit dem Behandlungsende (EOT) assoziiert war. Post-hoc wurde daher zusätzlich die Zeit bis zum ersten Hospitalisierungsereignis wegen PAH analysiert, um auch diese Problematik zu berücksichtigen.

Diese Ereigniszeitanalyse ergab, dass das relative Risiko mindestens eine Hospitalisierung wegen PAH im Behandlungszeitraum (EOT) zu erleben im Macitentan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 51,6 %, d. h. deutlich und im klinisch-relevanten Maß, verringert wurde (HR: 0,484; 95 % KI: 0,337 ; 0,697; $p < 0,0001$).

Abbildung 4-9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes in der all-randomized Population. Die Trennung zwischen der Macitentan- und der Placebo-Gruppe erfolgte früh und ist nach 6 Monaten bereits sehr deutlich.

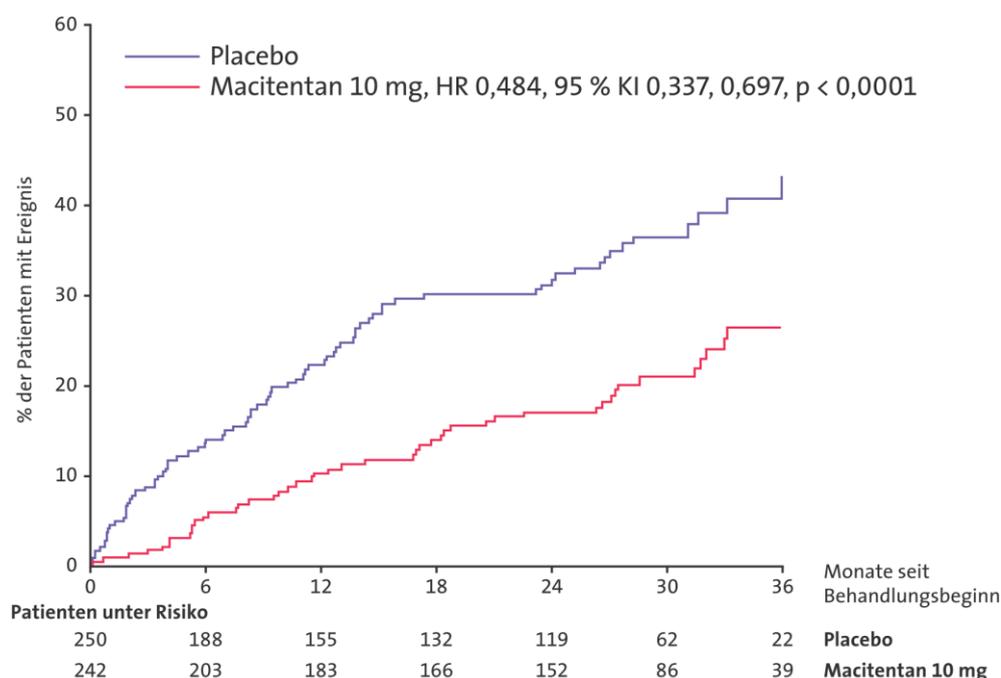


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH"

Insgesamt traten im Beobachtungszeitraum im 10-mg-Macitentan-Arm 54 Hospitalisierungen wegen PAH auf, im Placebo-Arm waren es dagegen insgesamt 91 Hospitalisierungen wegen PAH.

Hieraus ergibt sich eine mittlere jährliche Rate PAH-bedingter Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre von 11,1 (95 % KI: 8,5 ; 14,5) in der Macitentan-Gruppe und von 22,1 (95 % KI: 18,0 ; 27,1) in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer statistisch signifikanten

Reduktion der Hospitalisierungsrate um 49,8 % (Behandlungseffektrate: 0,502; 95 % KI: 0,359 ; 0,704; $p < 0,0001$).

Ebenso wurde durch Macitentan auch die mittlere Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt wegen PAH statistisch signifikant um 52,3 % reduziert (Behandlungseffektrate: 0,477; 95 % KI: 0,285 ; 0,669; $p < 0,0001$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.6 Hospitalisierungen jeglicher Ursache – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Hospitalisierungen jeglicher Ursache“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache vom Basiswert bis EOT + 7 Tage. Patienten, bei denen im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase kein entsprechendes Ereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt der Beendigung der Behandlung (EOT) zensiert. Anzahl pro Jahr an Hospitalisierungen jeglicher Ursache vom Basiswert bis EOT plus 7 Tage. Anzahl pro Jahr an Tagen mit stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache vom Basiswert bis EOT plus 7 Tage.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hospitalisierungen jeglicher Ursache“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die all-randomized Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Die Strategie zur Ersetzung von fehlenden Werten ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Hospitalisierungen jeglicher Ursache“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN		
Intervention	Placebo N=250	Macitentan 10 mg N=242
Kaplan-Meier-Schätzer ereignisfreier Patienten (%)		
Monat 6		
Patienten unter Risiko	177	189
Zensierte Patienten	24	24
Patienten mit Ereignis	49	29
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	20,6	12,7
Monat 12		
Patienten unter Risiko	142	158
Zensierte Patienten	38	34
Patienten mit Ereignis	70	50
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	30,6	22,7
Monat 18		
Patienten unter Risiko	116	136
Zensierte Patienten	44	41
Patienten mit Ereignis	90	65
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	40,7	30,3
Monat 24		
Patienten unter Risiko	99	117
Zensierte Patienten	50	49
Patienten mit Ereignis	101	76
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	46,4	36,1
Monat 30		
Patienten unter Risiko	46	64
Zensierte Patienten	91	95
Patienten mit Ereignis	113	83
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	54,7	40,7
Monat 36		
Patienten unter Risiko	17	29
Zensierte Patienten	117	124
Patienten mit Ereignis	116	89
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	58,2	47,9

Monat 42		
Patienten unter Risiko	1	1
Zensierte Patienten	132	151
Patienten mit Ereignis	117	90
Kaplan-Meier-Schätzer (%)	61,7	50,0
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)		
HR (95 % KI)		0,677 (0,514 ; 0,891)
p (Logrank-Test)		0,0051
Anzahl an Hospitalisierungen pro Jahr jeglicher Ursache		
Intervention	Placebo	Macitentan 10 mg
N	249	242
Hospitalisierungen jeglicher Ursache	171	135
Behandlungstage	150.469	177.692
Mittlere jährliche Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache pro 100 Patientenjahre (95 % KI)	41,5 (35,7 ; 48,2)	27,7 (23,4 ; 32,8)
Behandlungseffektrate (95 % KI)		0,669 (0,533 ; 0,838)
p (Poisson Regressionsmodell)		0,0005
Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache		
N	249	242
Anzahl Tage stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache	1.695	1.381
Behandlungstage	150.469	177.692
Mittlere Anzahl Tage mit stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache pro Jahr (95 % KI)	4,11 (3,20 ; 5,03)	2,84 (2,10 ; 3,58)
Behandlungseffektrate (95 % KI)		0,690 (0,454 ; 0,926)
p (negatives binomiales Regressionsmodell) ¹		< 0,0001
¹) <i>Hurdle model with common overdispersion</i>		
Die Angaben entstammen einer bisher unveröffentlichten Post-Hoc-Analyse [69].		
KI - Konfidenzintervall		

Die Anzahl an Hospitalisierungen und die Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt wegen jeglicher Ursache pro Jahr waren ähnlich wie der vorhergehende Endpunkt, der nur Hospitalisierungen wegen PAH berücksichtigte, als pharmkookonomische Endpunkte in SERAPHIN vordefiniert. Um eine konsistente Einschätzung der Hospitalisierungen wegen

PAH und jeglicher Ursache zu ermöglichen wurde auch hier post-hoc eine Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten Hospitalisierungsereignisses durchgeführt.

Diese Ereigniszeitanalyse ergab, dass Macitentan das relative Risiko mindestens eine Hospitalisierung jeglicher Ursache im Behandlungszeitraum (EOT) zu erleben im Vergleich zu Placebo deutlich, d. h. in klinisch-relevantem Ausmaß, verringert (HR: 0,677; 95 % KI: 0,514 ; 0,891; $p = 0,0051$). Abbildung 4-10 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache.

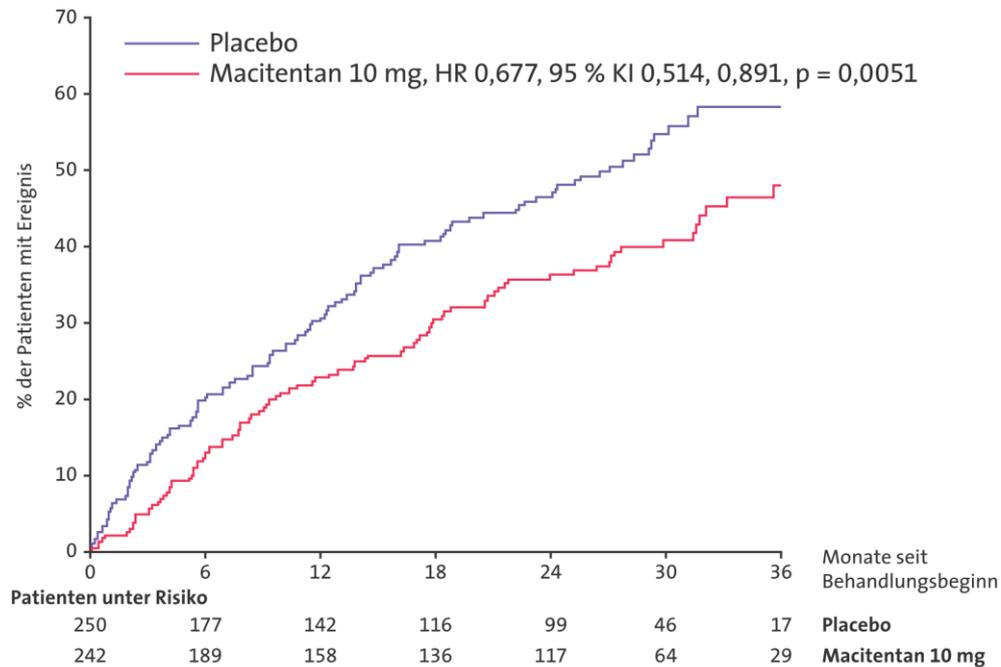


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für "Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache"

Insgesamt traten über den Beobachtungszeitraum gesehen in der Placebo-Gruppe 171 Hospitalisierungen jeglicher Ursache auf, die mit insgesamt 1.695 Tagen stationären Aufenthalts verbunden waren. Im 10 mg Macitentan-Arm waren es hingegen nur 135 Hospitalisierungen mit 1.381 Tagen.

Die Analyse der Anzahl an Hospitalisierungen jeglicher Ursache zeigt, dass Patienten, die 10 mg Macitentan erhielten, im Mittel signifikant weniger wegen jeglicher Ursache stationär aufgenommen werden mussten als Patienten im Placebo-Arm. Konsistent hierzu war auch die Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt wegen PAH signifikant verringert. Hierbei verringerte sich mittlere jährliche Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache pro 100 Patientenjahre durch Macitentan um 33,1 % (Behandlungseffektrate: 0,669; 95 % KI: 0,533 ; 0,838; $p = 0,0005$), die mittlere Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache pro Jahr verringerte sich um 31,0 % (Behandlungseffektrate: 0,690; 95 % KI: 0,454 ; 0,926; $p < 0,0001$).

Um zu bestätigen, dass die Verringerung der Hospitalisierungen jeglicher Ursache konsistent zur Verringerung der Hospitalisierungen wegen PAH ist, wurde zusätzlich ein Vergleich mit den Hospitalisierungen durchgeführt, deren Ursache nicht die PAH ist. In dieser Analyse zeigte sich, dass mit 57 Hospitalisierungen (22,8 %) im Placebo-Arm und 57 Hospitalisierungen (23,6 %) im Macitentan-Arm relativ gesehen etwa gleiche viele Hospitalisierungen in den beiden Behandlungsgruppen auftraten. Entsprechend ist das relative Risiko einer nicht PAH-bedingten Hospitalisierung in beiden Therapiearmen vergleichbar (HR: 0,890; 95 % KI: 0,616 ; 1,285; p = 0,6703).

Diese Beobachtung unterstreicht, dass die Verringerung des Risikos für Hospitalisierungen jeglicher Ursache überwiegend auf die Verringerung PAH-bedingter Hospitalisierungen zurückzuführen ist. Weiterhin zeigt das ausgeglichene Risiko nicht PAH-bedingter Hospitalisierungen, dass es während der Anwendung von Macitentan nicht zu Unverträglichkeitsproblemen oder einer Verschlechterung von Begleiterkrankungen kommt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.7 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	<p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6</p> <p>Die Daten eines Patienten wurden als auswertbar betrachtet, wenn der Patient einen Basiswert und einen Wert zu Monat 6 aufwies. Wenn Werte fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswerts, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT plus 7 Tage), fortgeschrieben. Wenn der Patient ein „Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ erlebt hatte oder verstorben war und keinen WHO-/NYHA-Klasse-Wert zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag des Monat-6-Fensters besaß, wurde der Wert durch WHO-/NYHA-Klasse IV ersetzt.</p> <p>Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-randomized-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Die Strategie zur Ersetzung

von fehlenden Werten ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN											
Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse											
Intervention	N	Basiswert	n	Monat 6							
				I		II		III		IV	
				n	%	n	%	n	%	n	%
Placebo	249	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		II	129	6	2,4	101	40,6	15	6,0	7	2,8
		III	116	1	0,4	24	9,6	60	24,1	31	12,4
		IV	4	-	-	1	0,4	-	-	3	1,2
Macitentan 10 mg	242	I	1	1	0,4	-	-	-	-	-	-
		II	120	18	7,4	93	38,4	8	3,3	1	0,4
		III	116	-	-	33	13,6	75	31,0	8	3,3
		IV	5	-	-	-	-	3	1,2	2	0,8
Anteil Patienten mit verbesserter WHO-/NYHA-Klasse											
Intervention			Placebo				Macitentan 10 mg				
n			249				242				
Mit verbesserter WHO-/NYHA-Klasse			32; 12,9 %				54; 22,3 %				
Exaktes 97,5 % KI ¹			8,5 % ; 18,4 %				16,6 % ; 28,9 %				
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)											
Risk Ratio							1,74				
97,5 % KI							1,10 ; 2,74				
p-Wert (Exakter Test nach Fisher)							0,0063				
¹) Berechnet mit Clopper-Pearson-Formel KI – Konfidenzintervall											

Die Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse wurde in SERAPHIN in der All-randomized-Population und als Veränderung vom Basiswert zu Monat 6 untersucht. Innerhalb dieses Zeitraums zeigten 54 Patienten (22,3 %) in der 10-mg-Macitentan-Gruppe und 32 Patienten (12,9 %) in der Placebo-Gruppe eine Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse. Damit besaßen die Patienten in der Macitentan-Gruppe eine gegenüber Placebo signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse. Die Risk Ratio betrug hierbei 1,74 (97,5 % KI: 1,10 ; 2,74; $p = 0,0063$).

Zusätzlich zur erhöhten Wahrscheinlichkeit auf eine Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse verschlechterten sich Patienten, die mit Macitentan behandelt wurden, bis Monat 6 weniger häufig in ihrer WHO-/NYHA-Klasse als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. So verschlechterten sich z. B. vom Beginn der Behandlungsphase bis Monat 6 nur etwa halb so viele Patienten in der 10-mg-Gruppe von Klasse II zu Klasse III als in der Placebo-Gruppe (10 mg Macitentan: 3,3 %, Placebo: 6,0 %); sogar nur etwa ein Viertel so viele Patienten zeigten eine Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse von III zu IV (10 mg Macitentan: 3,3 %, Placebo 12,4 %).

Sensitivitätsanalysen mit der Per-protocol-Population oder unter Verwendung aller Daten, die in das vorgesehene Zeitfenster für die Monat-6-Untersuchung fielen, unabhängig davon, ob sie vor EOT plus sieben Tage erhoben wurden, zeigten keine von der Primäranalyse abweichenden Ergebnisse (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalysen zu „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“

Behandlungseffekt gegenüber Placebo	
Macitentan 10 mg	
Sensitivitätsanalyse in der Per-protocol-Population	
RR (97,5 % KI)	1,91 (1,16 ; 3,16)
p (Exakter Test nach Fisher)	0,0034
Sensitivitätsanalyse mit allen verfügbaren Daten über EOT plus sieben Tage hinaus	
RR (97,5 % KI)	1,70 (1,08 ; 2,70)
p (Exakter Test nach Fisher)	0,0087
RR – Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall Weitere Erläuterungen zu den Sensitivitätsanalysen finden sich in Abschnitt 9.7.3.3 des Studienberichts [3].	

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.8 Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	<p>Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz vom Basiswert zu Monat 6</p> <p>Die 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD) wurde zum Zeitpunkt des Screenings, der Randomisierung, zu Monat 3, Monat 6 und darauffolgend alle 6 Monate bis EOT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) bestimmt. Beim 6-Minuten-Gehtest wurde die Strecke bestimmt, die die Patienten über sechs Minuten in einem 30 m langen, flachen Korridor zurücklegen konnten. Die Patienten wurden instruiert, so weit wie möglich zwischen zwei Pylonen zu laufen, durften hierbei jedoch – sofern sie dies wollten – langsamer werden, sich ausruhen oder anhalten. Es erfolgte während des Tests keine Ermutigung durch die Untersucher. Die genauen Vorgaben des Test waren in den „Actelion guidelines for 6-MWT“ (vgl. Appendix 16.1.1, Seite 95 des Studienberichts [3]) festgelegt.</p> <p>Als Basiswert der 6-MWD wurde die Distanz des letzten zu Screening (6-MWD#1) und Randomisierung (6-MWD#2, 6-MWD#3) vor Therapiebeginn durchgeführten 6-MWTs verwendet. Die Daten eines Patienten wurden als auswertbar betrachtet, wenn der Patient einen Basiswert und einen Wert zu Monat 6 aufwies. Fehlten Daten, so wurden diese mithilfe der folgenden Imputationsregeln ersetzt:</p> <p>Der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswertes, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage), wurde zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben, sofern keines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenn der Patient vor oder am letzten Tag des Monat-6-Fensters verstarb, wurde der fehlende Wert durch eine Distanz von 0 m ersetzt. - Wenn der Patient ein CEC-bestätigtes Ereignis erlebt hatte und bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters am Leben war und keinen 6-MWD-Wert zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag (inklusive) des Monat-6-Fensters hatte, wurde eine <i>Worst case</i>-Imputation vorgenommen. Der imputierte Wert war das 25. Perzentil der geordneten Verteilung aller verfügbaren Werte im gleichen Analysesatz. Die verfügbaren Werte wurden in Monat 6 aus den Daten der Patienten entnommen, die für dieses Zeitfenster 6-MWD-Ergebnisse aufwiesen. <p>Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-randomized-Population herangezogen, d. h. es wurden die Ergebnisse aller randomisierten Patienten analysiert. Die Strategie zur Ersetzung von fehlenden Werten ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der 6MWD vom Basiswert zu Monat 6" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN						
Intervention	Placebo			Macitentan 10 mg		
Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	249	352	110,6	242	363	93,2
Monat 6	249	343	146,5	242	375	114,7
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	249	-9,4	100,6	242	12,5	83,5
Behandlungseffekt (Veränderung der 6-MWD von Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert				22,0		
Standardfehler				8,4		
97,5 % KI				3,2 ; 40,8		
p-Wert (Mann-Whitney-U-Test)				0,0078		
Behandlungseffekt, adjustiert¹ (Veränderung der 6-MWD von Basiswert bis Monat 6)						
Mittelwert				22,8		
Standardfehler				8,3		
97,5 % KI				4,0 ; 41,5		
p-Wert (ANCOVA)				0,0065		
¹) Adjustiert nach 6-MWD zum Basiswert (Post-hoc-Analyse)						
Die 6-MWD ist angegeben in Metern (m).						
6-MWD – 6-Minuten-Gehdistanz, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), KI – Konfidenzintervall						

Die mittlere Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD) wurde post-hoc mithilfe einer ANCOVA adjustiert, um einen möglichen Einfluss der Varianz des 6-MWD-Basiswertes zwischen den Gruppen zu minimieren. Nach Adjustierung um den Basiswert ergibt sich ein mittlerer Unterschied in der Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 gegenüber Placebo von 22,8 m in der 10-mg-Macitentan-Gruppe (97,5 % KI: 4,0 ; 41,5 m, p = 0,0065). Eine solche Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeiten entspricht den Erwartungen, da mehr als 50 % der Patienten zum Beginn der Behandlungsphase in der WHO-/NYHA-Klasse II waren und damit i. d. R. eine 6-MWD erreichen, die ohnehin noch vergleichsweise gut ist. Patienten dieser mild symptomatischen Klasse, die noch eine gute körperliche Leistungsfähigkeit aufweisen, können sich daher nicht in gleichem Maße im 6-MWT steigern wie Patienten in den schlechteren WHO-/NYHA-Klassen III und IV („Ceiling-Effect“ [71]). Diese Interpretation legen auch die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellten

Subgruppenanalysen zu dem hier dargestellten Endpunkt in Abhängigkeit von der WHO-/NYHA-Klasse nahe.

Eine Sensitivitätsanalyse mit der Per-protocol-Population erbrachte zur Primäranalyse konsistente Ergebnisse, ebenso eine weitere Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten mit 6-MWD-relevanten Protokollverletzungen sowie eine Sensitivitätsanalyse, die alle Daten im untersuchten 6-Monats-Zeitfenster mit einschloss, unabhängig davon, ob sie bis EOT plus sieben Tage aufgezeichnet worden waren (Tabelle 4-43). Die hier dargestellten Sensitivitätsanalysen wurden nicht nach der 6-MWD zum Basiswert adjustiert.

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalysen zu „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6“

Behandlungseffekt gegenüber Placebo	
Macitentan 10 mg	
Sensitivitätsanalyse in der Per-protocol-Population	
Mittelwert	24,6
Standardfehler	8,70
(97,5 % KI)	5,1 ; 44,2
p (Mann-Whitney-U-Test)	0,0042
Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss 6-MWT-bezogener Protokollverletzer	
Mittelwert	20,5
Standardfehler	9,19
(97,5 % KI)	-0,2; 41,2
p (Mann-Whitney-U-Test)	0,0128
Sensitivitätsanalyse mit allen verfügbaren Daten über EOT plus sieben Tage hinaus	
Mittelwert	21,9
Standardfehler	9,02
(97,5 % KI)	1,7 ; 42,2
p (Mann-Whitney-U-Test)	0,0049
Weitere Erläuterungen zu den Sensitivitätsanalysen finden sich in Abschnitt 9.7.3.3 des Studienberichts [3]. Die 6-MWD ist angegeben in Metern (m). KI – Konfidenzintervall	

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.9 Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	<p>Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten</p> <p>Die 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD) wurde zum Zeitpunkt des Screenings, der Randomisierung, zu Monat 3, Monat 6 und darauffolgend alle 6 Monate bis EOT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) bestimmt. Beim 6-Minuten-Gehtest wurde die Strecke bestimmt, die die Patienten über sechs Minuten in einem 30 m langen, flachen Korridor erreichten. Die Patienten wurden instruiert, so weit wie möglich zwischen zwei Pylonen zu laufen, durften hierbei jedoch langsamer werden, sich ausruhen oder anhalten, sofern sie dies wollten. Es erfolgte während des Tests keine Ermutigung durch die Untersucher. Die genauen Vorgaben des Test waren in den „Actelion guidelines for 6-MWT“ (vgl. Appendix 16.1.1, Seite 95 des Studienberichts [3]) festgelegt.</p> <p>Für die Veränderung der 6-MWD zu einzelnen Untersuchungen wurde eine <i>Repeated measures</i>-Analyse angewendet, um mithilfe von <i>Mixed Model</i>-Methoden den adjustierten Gesamtbehandlungseffekt und den Behandlungseffekt je Untersuchung ohne Imputation oder Adjustierung der fehlenden Werte abzuschätzen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-randomized-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Es wurde keine Ersetzung der fehlenden Werte durchgeführt. Das verwendete statistische Verfahren ist sinnvoll angelegt

und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der 6MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN						
Intervention	Placebo			Macitentan 10 mg		
Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD)						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	249	352,4	110,6	242	362,6	93,2
Veränderung gegenüber Basiswert						
Monat 3	234	-5,8	78,6	230	19,5	57,6
Monat 6	197	16,7	67,2	212	26,3	67,5
Monat 12	175	4,6	91,4	189	27,1	77,3
Monat 18	140	9,7	84,1	176	27,1	91,6
Monat 24	125	15,3	95,1	155	29,6	85,8
Monat 30	97	15,1	80,7	134	20,8	79,9
Monat 36	43	25,7	80,0	64	39,7	76,5
Monat 42	6	24,3	39,9	17	43,1	82,5
Behandlungseffekt (Repeated Measures-Analyse)						
Monat 3						
Adjustierter Mittelwert (95 % KI)		-7,8 (-16,6 ; 0,9)			19,1 (10,3 ; 27,9)	
Unterschied zu Placebo (95 % KI)					26,9 (14,5 ; 39,3)	
p-Wert					< 0,0001	
Monat 6						
Adjustierter Mittelwert (95 % KI)		1,5 (-8,4 ; 11,4)			20,2 (10,4 ; 30,0)	
Unterschied zu Placebo (95 % KI)					18,7 (4,7 ; 32,6)	
p-Wert					0,0087	
Monat 12						
Adjustierter Mittelwert (95 % KI)		-8,5 (-21,7 ; 4,6)			18,1 (5,4 ; 30,9)	
Unterschied zu Placebo (95 % KI)					26,7 (8,4 ; 45,0)	
p-Wert					0,0043	

Adjustierter Gesamtbehandlungseffekt ¹		
Adjustierter Mittelwert (95 % KI)	-6,2 (-14,6 ; 2,2)	19,2 (10,8 ; 27,6)
Unterschied zu Placebo (95 % KI)		25,4 (13,8 ; 37,0)
p-Wert		< 0,0001
p-Wert (Interaktionstest ²)	0,4746	
¹) Adjustiert nach Untersuchung und Basiswert ²) Interaktionsterm: Behandlung × Untersuchung Die 6-MWD ist angegeben in Metern (m). 6-MWD – 6-Minuten-Gehdistanz, MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), KI – Konfidenzintervall		

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten“ sind mithilfe deskriptiver Statistik zusammenfassend dargestellt, eine Ersetzung fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Um jedoch den Gesamtbehandlungseffekt sowie den Behandlungseffekt zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten abzuschätzen, wurde eine *Repeated measures*-Analyse mit *Mixed models*-Techniken durchgeführt, die Untersuchungszeitpunkt, Behandlung und den Interaktionsterm „Behandlung × Untersuchung“ als fixe Effekte in das Modell einschloss. Aufgrund der immer geringeren Anzahl verbleibender Patienten in den darauffolgenden Untersuchungen wurde eine Auswertung lediglich bis Monat 12 vorgenommen.

Der nicht-signifikante p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Untersuchungszeitpunkt ($p = 0,4746$) innerhalb dieses Modells legt die Vermutung nahe, dass der Behandlungseffekt von Macitentan gegenüber Placebo bis zum Monat 12 nicht variiert. Der Gesamtbehandlungseffekt zu diesem Zeitpunkt betrug 25,4 m (95 % KI: 13,8 ; 37,0 m, $p < 0,0001$).

Der Verlauf der adjustierten Mittelwerte der Veränderung zum Basiswert ist in Abbildung 4-11 dargestellt. Zusammenfassend wurde zu jedem Zeitpunkt eine zahlenmäßig größere mittlere Verbesserung der 6-MWD gegenüber Placebo in den Macitentan-Gruppen beobachtet.

ACT-064992, Protokoll: AC-055-302

Aufzeichnung der adjustierten mittleren Veränderung (95 % KI) der Veränderung der Gehstrecke (Meter) vom Basiswert bis Monat 12. Analyse-Set: All-randomized

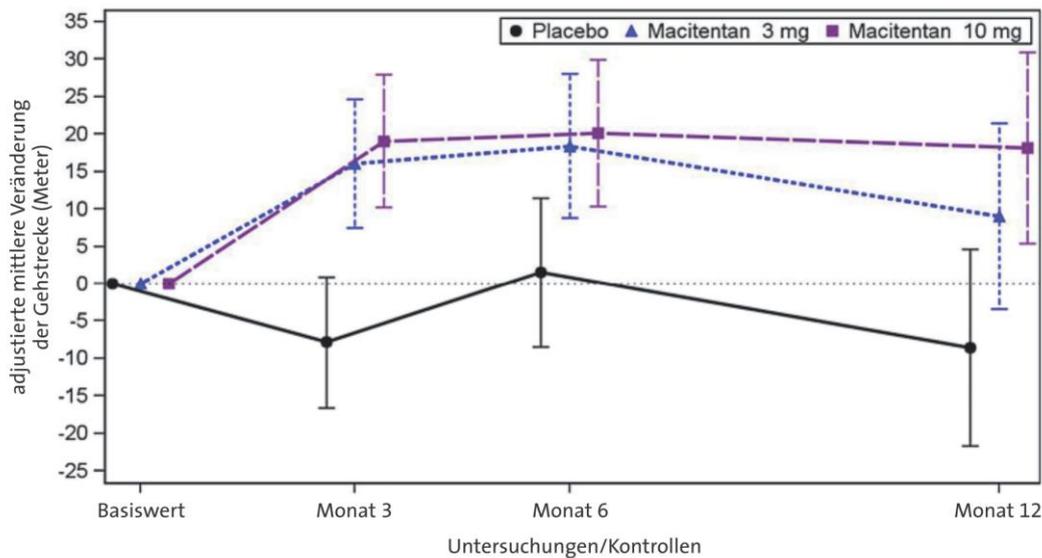


Abbildung 4-11: Adjustierte Mittelwerte der Veränderung der 6-MWD vom Basiswert in den Untersuchungen bis Monat 12

Jeweils dargestellt sind der adjustierte Mittelwert und das 95 %-Konfidenzintervall der Veränderung der 6-MWD (in m) gegenüber dem Basiswert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.10 Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von $\geq 380\text{m}$ erreichen oder erhalten – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	<p>Anteil an Patienten, die eine 6-MWD ≥ 380 m erreichten oder erhielten.</p> <p>Die 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD) wurde zum Zeitpunkt des Screenings, der Randomisierung, zu Monat 3, Monat 6 und darauffolgend alle 6 Monate bis EOT mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) bestimmt. Beim 6-Minuten-Gehtest wurde die Strecke bestimmt, die die Patienten über sechs Minuten in einem 30 m langen, flachen Korridor erreichten. Die Patienten wurden instruiert so weit wie möglich zwischen zwei Pylonen zu laufen, durften hierbei jedoch langsamer werden, sich ausruhen oder anhalten, sofern sie dies wollten. Es erfolgte während des Tests keine Ermutigung durch die Untersucher. Die genauen Vorgaben des Test waren in den „Actelion guidelines for 6-MWT“ (vgl. Appendix 16.1.1, Seite 95 des Studienberichts [3]) festgelegt.</p> <p>Für die Analyse des Erreichens oder Aufrechterhaltens einer 6-MWD ≥ 380 m, wurden die Anteile der Patienten mit einer 6-MWD < 380 m oder ≥ 380 m für jeden Untersuchungszeitpunkt im Verhältnis zu allen Patienten ohne fehlende Werte zu diesem Zeitpunkt berechnet. Erhalten der 6-MWD ≥ 380 m war definiert als 6-MWD ≥ 380 m bei Patienten, die bereits zum Basiswert eine 6-MWD ≥ 380 m aufwiesen. Erreichen einer 6-MWD ≥ 380 m zu einer bestimmten Untersuchung war definiert als 6-MWD ≥ 380 m bei Patienten, deren 6-MWD zum Basiswert < 380 m war.</p> <p>Es wurde keine Imputation vorgenommen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-randomized-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Eine Imputation der fehlenden Werte wurde nicht vorgenommen. Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Macitentan-Arm werden die Ergebnisse jedoch höchstens zugunsten der zu evaluierenden Behandlung verzerrt.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist aufgrund der fehlenden adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips somit als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Anteil an Patienten, die eine 6MWD von ≥ 380 m erreichen oder erhielten" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN				
	Placebo		Macitentan 10 mg	
Erreichen oder Erhalten einer 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD) ≥ 380 m				
Monat 3	n	%	n	%
Gesamt	234		230	
< 380 m	132	56,4	98	42,6
≥ 380 m	102	43,6	132	57,4
Odds Ratio (95 % KI)			1,743 (1,207 ; 2,517)	
Monat 6	n	%	n	%
Gesamt	197		212	
< 380 m	91	46,2	82	38,7
≥ 380 m	106	53,8	130	61,3
Odds Ratio (95 % KI)			1,361 (0,918 ; 2,017)	
Monat 12	n	%	n	%
Gesamt	175		189	
< 380 m	75	42,9	60	31,7
≥ 380 m	100	57,1	129	68,3
Odds Ratio (95 % KI)			1,613 (1,051 ; 2,475)	
Monat 18	n	%	n	%
Gesamt	140		176	
< 380 m	53	37,9	59	33,5
≥ 380 m	87	62,1	117	66,5
Odds Ratio (95 % KI)			1,208 (0,760 ; 1,920)	
Monat 24	n	%	n	%
Gesamt	125		155	
< 380 m	47	37,6	43	27,7
≥ 380 m	78	62,4	112	72,3
Odds Ratio (95 % KI)			1,569 (0,948 ; 2,600)	

Monat 30	n	%	n	%
Gesamt	97		134	
< 380 m	29	29,9	45	33,6
≥ 380 m	68	70,1	89	66,4
Odds Ratio (95 % KI)			0,843 (0,480 ; 1,482)	
Monat 36	n	%	n	%
Gesamt	43		64	
< 380 m	16	37,2	26	40,6
≥ 380 m	27	62,8	38	59,4
Odds Ratio (95 % KI)			0,866 (0,391 ; 1,917)	
Monat 42	n	%	n	%
Gesamt	6		17	
< 380 m	1	16,7	5	29,4
≥ 380 m	5	83,3	12	70,6
Odds Ratio (95 % KI)			0,480 (0,044 ; 5,223)	
6-MWD – 6-Minuten-Gehdistanz, KI – Konfidenzintervall				

Bis zum Untersuchungszeitpunkt nach 24 Monaten zeigte sich eine Erhöhung der Odds Ratio zum Erreichen oder Erhalten einer 6-MWD ≥ 380 m in der 10-mg-Macitentan-Gruppe gegenüber Placebo, die für einen Behandlungseffekt durch Macitentan sprechen. Nach Monat 24 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums beträgt die Odds Ratio weniger als 1, jedoch sind statistisch sinnvolle Aussagen aufgrund der geringen Patientenzahl bereits ab Monat 12 nur noch sehr eingeschränkt möglich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.11 Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)“

Studie	Operationalisierung												
SERAPHIN	<p>Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert zu Monat 6 gemessen mit dem Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen (MOS SF-36 Gesundheitsfragebogen Version 2).</p> <p>Der MOS SF-36 beinhaltet acht Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. In der Studie wurden zunächst die Rohwerte der einzelnen Dimensionen bestimmt und, wie im Manual des SF-36 beschrieben, in eine 0–100-Skala transformiert. Zudem wurden die körperliche und die psychische Summenskala (<i>physical</i> und <i>mental component summary scores</i>) wie im Manual beschrieben bestimmt. Die einzelnen Dimensionen wurden anschließend von 0–100-Scores in normbasierte Scores transformiert, die einen erwarteten Mittelwert von 50 und eine erwartete Standardabweichung von 10 in der allgemeinen US-Population von 1998 besitzen.</p> <p>Zur Transformation wurden die 0–100-Scores zunächst zu Z-Scores wie folgt standardisiert:</p> <p>Körperliche Funktionsfähigkeit $Z = (\text{Körperliche Funktionsfähigkeit} - 83,29094) \div 23,75883$ Körperliche Rollenfunktion $Z = (\text{Körperliche Rollenfunktion} - 82,50964) \div 25,52028$ Körperlicher Schmerz $Z = (\text{Körperlicher Schmerz} - 71,32527) \div 23,66224$ Allgemeine Gesundheitswahrnehmung $Z = (\text{Allgemeine Gesundheitswahrnehmung} - 70,84570) \div 20,97821$ Vitalität $Z = (\text{Vitalität} - 58,31411) \div 20,01923$ Soziale Funktionsfähigkeit $Z = (\text{Soziale Funktionsfähigkeit} - 84,30250) \div 22,91921$ Emotionale Rollenfunktionen $Z = (\text{Emotionale Rollenfunktion} - 87,39733) \div 21,43778$ Psychisches Wohlbefinden $Z = (\text{Psychisches Wohlbefinden} - 74,98685) \div 17,75604$</p> <p>Anschließend wurde der Z-Score jeder Dimension mit 10 multipliziert; das Ergebnis dieser Multiplikation wurde zur Bestimmung des T-Scores zu 50 addiert.</p> <p>Für die Auswertung des SF-36-Scores wurden Patienten als auswertbar angesehen, wenn sie eine Erhebung zum Basiswert und zu Monat 6 besaßen. Wenn Werte für die Veränderung des SF-36-Scores vom Basiswert bis Monat 6 fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswertes, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben. Wenn der Patient ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis erlebt hatte oder verstorben war und keine Erhebung des SF-36-Scores zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag des Monat-6-Fensters erfolgt war, wurde der fehlende Wert wie in der folgenden Tabelle beschrieben ersetzt:</p> <p>Table 2 Worst case imputation rule for SF-36 scores</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Direction of worsening (increase/decrease)</th> <th>Type of worst value¹ for absolute change (minimum/maximum)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SF-36 (health transition)</td> <td>increase</td> <td>maximum</td> </tr> <tr> <td>SF-36 (8 domain scores)</td> <td>decrease</td> <td>minimum</td> </tr> <tr> <td>SF-36 (component summary scores)</td> <td>decrease</td> <td>minimum</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: SAP [Appendix 16.1.9.1] ¹ Observed in all patients of the same treatment group in the analysis set.</p> <p>Quelle: Studienbericht SERAPHIN [3]</p> <p>Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.</p>		Direction of worsening (increase/decrease)	Type of worst value ¹ for absolute change (minimum/maximum)	SF-36 (health transition)	increase	maximum	SF-36 (8 domain scores)	decrease	minimum	SF-36 (component summary scores)	decrease	minimum
	Direction of worsening (increase/decrease)	Type of worst value ¹ for absolute change (minimum/maximum)											
SF-36 (health transition)	increase	maximum											
SF-36 (8 domain scores)	decrease	minimum											
SF-36 (component summary scores)	decrease	minimum											

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-randomized-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten wurden analysiert. Die Strategie zur Ersetzung von fehlenden Werten ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung oder auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN						
Intervention	Placebo			Macitentan 10 mg		
<i>Ergebnisse zu den acht Einzeldomänen</i>						
Körperliche Funktionsfähigkeit						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	245	32,8	9,77	238	32,9	9,79
Monat 6	245	32,7	11,61	238	35,5	10,43
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	245	-0,1	8,88	238	2,5	8,68
Behandlungseffekt (körperliche Funktionsfähigkeit)						
Mittelwert				2,6		
Standardfehler				0,80		
97,5 % KI				0,8 ; 4,4		
Körperliche Rollenfunktion						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	242	34,8	10,80	238	34,4	10,68
Monat 6	242	35,1	12,12	238	37,4	11,90
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	242	0,3	10,21	238	3,1	10,47
Behandlungseffekt (körperliche Rollenfunktion)						
Mittelwert				2,8		
Standardfehler				0,94		
97,5 % KI				0,6 ; 4,9		
Körperlicher Schmerz						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	243	45,4	11,82	237	43,9	11,57
Monat 6	243	43,3	13,63	237	45,6	11,20
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	243	-2,2	11,56	237	1,6	12,00
Behandlungseffekt (körperlicher Schmerz)						
Mittelwert				3,8		
Standardfehler				1,08		
97,5 % KI				1,4 ; 6,2		

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	245	35,0	9,11	237	35,5	8,45
Monat 6	245	34,9	11,69	237	36,7	10,04
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	245	-0,1	8,96	237	1,3	8,45
Behandlungseffekt (allgemeine Gesundheitswahrnehmung)						
Mittelwert					1,3	
Standardfehler					0,79	
97,5 % KI					-0,4 ; 3,1	
Vitalität						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	241	43,9	10,30	236	44,2	9,68
Monat 6	241	42,9	12,49	236	45,9	10,92
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	241	-1,0	10,27	236	1,7	9,92
Behandlungseffekt (Vitalität)						
Mittelwert					2,7	
Standardfehler					0,92	
97,5 % KI					0,6 ; 4,8	
Soziale Funktionsfähigkeit						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	244	38,6	11,31	237	39,3	11,65
Monat 6	244	37,3	13,31	237	41,1	11,97
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	244	-1,3	11,83	237	1,8	11,33
Behandlungseffekt (soziale Funktionsfähigkeit)						
Mittelwert					3,2	
Standardfehler					1,06	
97,5 % KI					0,8 ; 5,5	
Emotionale Rollenfunktion						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	242	36,2	13,32	237	35,9	13,74
Monat 6	242	35,1	15,46	237	38,3	14,31
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	242	-1,1	14,92	237	2,4	14,29
Behandlungseffekt (emotionale Rollenfunktion)						
Mittelwert					3,5	
Standardfehler					1,34	
97,5 % KI					0,5 ; 6,5	

Psychisches Wohlbefinden						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	241	41,8	11,30	236	43,4	10,17
Monat 6	241	39,4	15,07	236	44,5	11,83
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	241	-2,4	13,30	236	1,1	10,77
Behandlungseffekt (psychisches Wohlbefinden)						
Mittelwert				3,6		
Standardfehler				1,11		
97,5 % KI				1,1 ; 6,0		
<i>Ergebnisse zu den Summenskalen</i>						
Körperliche Summenskala						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	239	36,5	8,49	234	35,8	8,73
Monat 6	239	35,8	11,67	234	38,1	9,46
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	239	-0,7	8,68	234	2,3	7,82
Behandlungseffekt (körperliche Summenskala)						
Mittelwert				3,0		
Standardfehler				0,76		
97,5 % KI				1,3 ; 4,7		
Psychische Summenskala						
	n	MW	SD	n	MW	SD
Basiswert	239	42,1	11,28	234	43,1	11,04
Monat 6	239	39,9	14,39	234	44,4	12,60
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert	239	-2,1	12,58	234	1,3	11,30
Behandlungseffekt (Psychische Summenskala)						
Mittelwert				3,4		
Standardfehler				1,10		
97,5 % KI				0,9 ; 5,9		
Die Angaben in dieser Tabelle beschreiben sowohl die einzelnen Dimensionen als auch die Summenskalen nach Normierung auf die allgemeine US-Bevölkerung (normbasierter Score).						
MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), KI – Konfidenzintervall						

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der SERAPHIN-Studie mithilfe des Short-Form-36(SF-36)-Fragebogens erhoben. Der SF-36 sollte hierbei von allen Patienten, die 14 Jahre oder älter und des Lesens mächtig waren, zum Zeitpunkt der Basiswert-Untersuchung, nach 6 und 12 Monaten sowie bei der EOT-Untersuchung ausgefüllt werden.

Der G-BA hatte Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH im Beratungsgespräch zu Macitentan am 20.12.2102 mitgeteilt, dass, „um aussagekräftige Ergebnisse [in Fragebögen zur Lebensqualität] zu erhalten, [...] eine Rücklaufquote von mindestens 80 Prozent der zum Zeitpunkt der Erhebung lebenden Patienten vorausgesetzt“ wird [2]. Diese Vorgabe wird zum Zeitpunkt 6 Monate erreicht, jedoch ab dem Zeitpunkt 12 Monate sinkt die Rückläuferquote unter einen Anteil von 80 Prozent der zu diesem Zeitpunkt lebenden Patienten [72]. Es wird in diesem Dossier daher nur die Veränderung der Lebensqualität (nach SF-36) vom Basiswert bis Monat 6 dargestellt.

Die einzelnen Dimensionen des SF-36 sowie auch die Summenskalen sind auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert dargestellt (normbasierter Score).

Wie Abbildung 4-12 zeigt, wurde bei den Patienten in der 10-mg-Macitentan-Gruppe eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 beobachtet. Alle Einzeldimensionen sowie die beiden Summenskalen zeigen bei Patienten in der Macitentan-Gruppe nach 6 Monaten eine Verbesserung gegenüber dem Basiswert, während sich im Gegensatz dazu die Patienten im Placebo-Arm in verschiedenen Dimensionen und insbesondere auch in der körperlichen und psychischen Summenskala verschlechterten. Der Behandlungseffekt war in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ signifikant und erreichte (im Vergleich zu Placebo) Werte zwischen 2,6 und 3,8. Die Verbesserung der psychischen und der körperlichen Summenskala im Vergleich zu Placebo betrug 3,4 (MCS) bzw. 3,0 (PCS) und war jeweils ebenfalls signifikant.

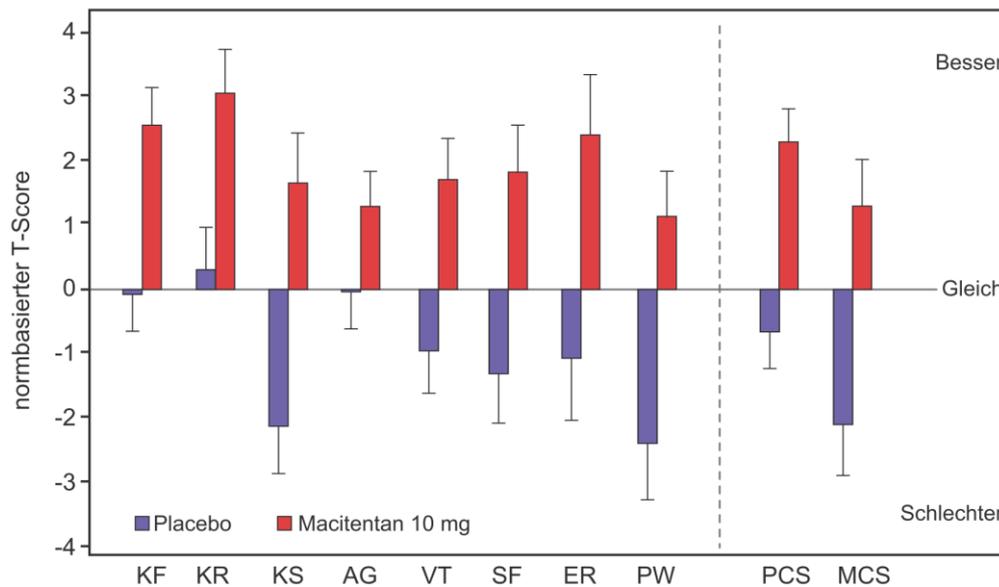


Abbildung 4-12: Veränderung der Lebensqualität (nach SF-36) vom Basiswert bis Monat 6
Die Balken der Abbildung stellen die standardisierten Mittelwerte der normbasierten Scores unter Verwendung der 1998-SF-36v2-Norm und mit Imputation fehlender Werte dar. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.

SEM – Standardfehler, PF – körperliche Funktionsfähigkeit, RP – körperliche Rollenfunktion, BP – körperlicher Schmerz, GH – allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VT – Vitalität, SF – soziale Funktionsfähigkeit, RE – emotionale Rollenfunktion, MH – Psychisches Wohlbefinden, PCS – körperliche Summenskala, MCS – psychische Summenskala

Zusätzlich zu den hier dargestellten Ergebnissen der präspezifizierten Analysen wurde in einer Post-hoc-Analyse die Zeit bis zur Verschlechterung der SF-36-Summenscores um mindestens fünf Punkte untersucht (bis EOT). Hierbei handelt es sich um einen Wert, der generell als klinisch relevante Veränderung der SF-36-Scores angesehen wird [73]. Gegenüber Placebo führte Macitentan zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der körperlichen Summenskala um mehr als 5 Punkte (HR: 0,65; 95 % KI: 0,50 ; 0,85; $p = 0,001$) [62]. Das Risiko zur Verschlechterung der psychischen Summenskala um mehr als 5 Punkte wurde um 21 % gesenkt (HR: 0,79; 95 % KI: 0,61 ; 1,01; $p = 0,053$) [62].

Die Auswertung der Ergebnisse des SF-36 ohne Imputation fehlender Werte zeigt grundsätzlich ähnliche Resultate wie die Auswertung mit Imputation (vgl. Abbildung 4-13). Sowohl die körperliche als auch die psychische Summenskala zeigen unabhängig von einer vorgenommenen Ersetzung fehlender Werte eine gegenüber Placebo deutliche Verbesserung zu Monat 6. Lediglich die Verbesserung der psychischen Summenskala zu Monat 12 ist ohne Imputation weniger stark ausgeprägt als mit Imputation. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Rücklaufquote im SF-36 jedoch weniger als 80 % und liegt damit unter der vom G-BA angegebenen Grenze, unterhalb derer aussagekräftige Ergebnisse nicht zu erwarten sind.

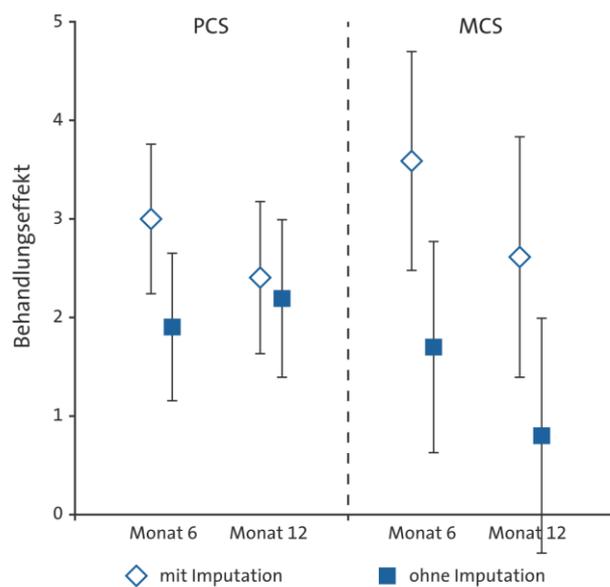


Abbildung 4-13: Vergleich des Behandlungseffektes im SF-36 mit und ohne Imputation
Dargestellt ist der placebokorrigierte Behandlungseffekt der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Summenskala des SF-36 (Mittelwert \pm Standardfehler). Es handelt sich um eine Post-hoc-Analyse. Quelle: Mehta et al. 2013 [62]

Da eine Worst-case-Strategie zur Ersetzung fehlender Werte im SF-36 durchgeführt wurde und die Zahl der Therapieabbrüche, die früh in der Behandlungsphase auftraten, in der Placebo-Gruppe höher war als in der Macitentan-Gruppe, führt dies in Folge zu einer Benachteiligung der Placebo-Gruppe in der Auswertung und damit zu einem tendenziell größeren Behandlungseffekt als eine Analyse ohne Ersetzung. Würden hingegen die fehlenden Angaben nicht ersetzt, so würden in der Analyse Informationen zu vielen Patienten fehlen (und zwar anteilmäßig mehr in der Placebo-Gruppe), was zu einer Benachteiligung der Macitentan-Gruppe führen würde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	<p>Anzahl der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (<i>treatment emergent adverse events</i>) bis EOT plus 28 Tage.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (<i>adverse events</i>, AEs) waren definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen, inklusive abnormer Laborergebnisse, Symptome oder Krankheiten, die während des Verlaufs der Studie auftrat, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stand.</p> <p>Als therapiebedingtes AE wurde jegliches AE bezeichnet, das zeitgleich mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat, unabhängig davon, ob sein Auftreten in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stand.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse schlossen folgende Punkte mit ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung - Anstieg in Frequenz oder Intensität einer bereits bestehenden episodischen Erkrankung oder bereits bestehender Beschwerden - Erkrankungen oder Beschwerden, die während der Anwendung der Studienmedikation bemerkt oder diagnostiziert wurden, auch wenn sie bereits vor dem Beginn der Studie vorgelegen haben könnten, sowie chronische, persistierende Erkrankungen oder Symptome, die bereits zum Basiswert vorlagen, aber sich nach dem Beginn der Studie verschlechterten - Fehlende Wirksamkeit in der Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit. - Ungewöhnliche Ergebnisse, z. B. EKG-Befunde, mussten als AE berichtet werden, wenn sie einen klinisch signifikanten Befund darstellten, der zur Basiswertbestimmung nicht vorlag oder sich während der Studie verschlechterte. - Ungewöhnliche Ergebnisse von Laborbefunden mussten als AE berichtet werden, wenn sie einen klinisch signifikanten Befund darstellten – unabhängig von einer möglichen Symptomatik –, der zur Basiswertbestimmung nicht vorlag, sich während der Studie verschlechterte oder zu einer Reduktion, zeitweiligen Unterbrechung oder permanenten Unterbrechung der Studienmedikation führte. <p>Unerwünschte Ereignisse beinhalteten nicht folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medizinische oder chirurgische Prozeduren, z. B. chirurgische Eingriffe, Endoskopie, Zahnextraktion oder Transfusion. Im Gegensatz dazu wird jedoch das Ereignis, das zur jeweiligen Prozedur führte, als AE gezählt. Handelte es sich hierbei um ein schwerwiegendes Ereignis, musste es als SAE beschrieben werden. - Vorbestehende Erkrankungen oder Beschwerden, die sich nicht verschlechterten. - Situationen, in denen keine unerwünschte Veränderung vorlag, z. B. Krankenhausaufenthalte für selbstgewählte kosmetische Eingriffe oder aus sozialen oder Zweckmäßigkeitsgründen. - Überdosierung der Studienmedikation oder der Hintergrundtherapie, die nicht zu Anzeichen oder Symptomen führten. <p>Die Intensität der AEs wurde mittels einer dreistufigen Klassifikation vom Prüfarzt als mild, moderat oder schwer beschrieben. Erhöhte sich die Intensität eines AE während des Verlaufs der Studie, wurde lediglich die höchste Intensität berichtet. Verringerte sich die Intensität, wurde keine Veränderung der Schwere vorgenommen.</p> <p><i>Mild</i></p> <p>Das Ereignis ist möglicherweise für den Patienten wahrnehmbar, beeinflusst seine täglichen Aktivitäten aber nicht und erfordert üblicherweise keine Intervention.</p> <p><i>Moderat</i></p> <p>Das Ereignis führt möglicherweise zu Unbehagen beim Patienten, die Ausführung der täglichen Aktivitäten kann eingeschränkt sein, eine Intervention ist</p>

möglicherweise notwendig.

Schwer

Das Ereignis löst möglicherweise bemerkenswertes Unbehagen beim Patienten aus, schränkt ihn meist in seinen täglichen Aktivitäten ein und beeinträchtigt möglicherweise die Fortsetzung der Studie. Eine Behandlung oder Intervention ist üblicherweise notwendig.

Ein mildes, moderates oder schweres AE kann, muss aber nicht gleichzeitig schwerwiegend sein. Diese Begriffe werden verwendet, um die Intensität eines spezifischen Ereignisses zu beschreiben (wie z. B. bei mildem, moderatem oder schwerem Myokardinfarkt). Ein schweres Ereignis kann jedoch auch von relativ geringfügiger medizinischer Bedeutung sein (wie z. B. schwere Kopfschmerzen) und muss nicht notwendigerweise schwerwiegend sein. Fieber von 39 °C, das nicht als schwer betrachtet wird, kann sich aber per Definition zu einem schwerwiegenden Ereignis entwickeln, wenn es einen Krankenhausaufenthalt um einen Tag verlängert.

Unerwünschte Ereignisse wurden zusätzlich nach bevorzugtem Term (*preferred term*, PT) und System-Organ-Klasse (*system organ class*, SOC) der MedDRA-Klassifikation, Version 15.0, zusammengefasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-treated-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten, die die Therapie begonnen hatten, wurden analysiert. Es hatte jedoch nur einer der randomisierten Patienten (aus der Placebo-Gruppe)

keine Studienmedikation erhalten, sodass nicht von einem wesentlichen Unterschied gegenüber der All-randomized-Population auszugehen ist. Das verwendete statistische Verfahren ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung, jedoch auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. So setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios und zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN				
Intervention	Placebo		Macitentan 10 mg	
Anzahl unerwünschter Ereignisse				
N	249		242	
	n	%	n	%
Unerwünschte Ereignisse	240	96,4	229	94,6
Schwere unerwünschte Ereignisse	112	45,0	84	34,7
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
Unerwünschte Ereignisse				
Risk Ratio			0,98	
95 % KI			(0,94 ; 1,02)	
p			0,3884	
Schwere unerwünschte Ereignisse				
Risk Ratio			0,77	
95 % KI			(0,61 ; 0,99)	
p			0,0215	
RR, 95 % KI und p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt.				
RR – Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall				

Zur Analyse der Sicherheit von Macitentan wurde abweichend von den Wirksamkeitsendpunkten die All-treated-Population verwendet. Sie enthält sämtliche randomisierten Patienten, die auch tatsächlich die Studienmedikation erhalten hatten. All-randomized- und All-treated-Population unterscheiden sich zahlenmäßig jedoch nur durch einen Patienten der Placebo-Gruppe.

Ausgewertet wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse (*adverse events*, AE), die bis zu EOT plus 28 Tage auftraten. Wechselten Patienten nach dem Ende der Behandlung unmittelbar in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL, wurden AEs, die zwar noch innerhalb der 28-tägigen Follow-up-Periode auftraten, nicht im Studienbericht zu SERAPHIN, sondern im Studienbericht der Extensionsstudie erfasst, da die Patienten in diesem Zeitraum bereits die Studienmedikation der Extensionsstudie einnahmen. Aufgrund der sehr langen Dauer der doppelblinden Behandlungsphase ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich die Interpretation der Sicherheitsergebnisse hierdurch verändert.

Insgesamt gesehen wurde Macitentan während des Verlaufs von SERAPHIN gut vertragen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse ist mit 94,6 % im 10-mg-Macitentan-Arm

vergleichbar hoch bzw. geringfügig niedriger als im Placebo-Arm (96,4 %), bei gleichzeitig deutlich längerer medianer Behandlungsdauer (EOT): Macitentan: 118,4 Wochen; Placebo: 101,3 Wochen. Entsprechend führte der Einsatz von Macitentan zu keiner wesentlichen Veränderung des relativen Risikos für das Auftreten eines AE gegenüber Placebo (RR: 0,98; 95 % KI: 0,94 ; 1,02; p = 0,3884). Werden nur die AEs von schwerer Intensität betrachtet, so waren in der 10-mg-Macitentan-Gruppe mit 34,7 % sogar deutlich weniger Ereignisse im Behandlungszeitraum zu beobachten als in der Placebo-Gruppe (45,0 %). Hierbei handelt es sich um eine statistisch signifikante Verringerung der relativen Risikos um 23 % (RR: 0,77; 95 % KI: 0,61 ; 0,99; p = 0,0215).

Das am häufigsten beobachtete AE während der Behandlungsphase war die Verschlechterung der PAH (berichtet als bevorzugter Term „Pulmonal arterielle Hypertonie“); sie trat bei 21,9 % in der 10-mg-Gruppe und bei 34,9 % in der Placebo-Gruppe auf. Anzumerken ist hier, dass die Analyse auch Ereignisse der Verschlechterung der PAH einschließen konnte, die auch in der Analyse des primären Endpunktes gewertet wurden. Umgekehrt wurden jedoch nur solche Ereignisse aus der Analyse der unerwünschten Ereignisse auch in die Analyse des primären Endpunktes eingeschlossen, die vom CEC als Endpunktereignis bestätigt wurden. Die nächsthäufigeren AEs waren periphere Ödeme (10 mg Macitentan: 18 %, Placebo: 18 %) und Rechtsherzversagen (10 mg Macitentan: 13 %, Placebo: 23 %).

Mit Ausnahme von Anämie, die gesondert in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 berichtet wird, und Nasopharyngitis und Kopfschmerz, die in der Macitentan-Gruppe tendenziell häufiger auftraten, ergaben sich im Weiteren keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (vgl. Tabelle 4-56). Insbesondere sind auch die Inzidenzen der vom G-BA als entscheidend angesehenen Symptome der PAH (Dyspnoe, Schwindel, Synkope, Erschöpfung) vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsgruppen oder treten tendenziell weniger häufig in der 10-mg-Gruppe auf.

Tabelle 4-56: Auflistung unerwünschter Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm bis EOT plus 28 Tage aufgetreten waren

	Placebo		Macitentan 10 mg	
	n	%	n	%
N	249		242	
Patienten mit ≥ 1 AE	240	96 %	229	95 %
Gesamtzahl AEs	1365		1446	
Pulmonal arterielle Hypertonie	87	35 %	53	22 %
Periphere Ödeme	45	18 %	44	18 %
Rechtsherzversagen	56	23 %	32	13 %
Infektion der oberen Atemwege	33	13 %	37	15 %
Nasopharyngitis	26	10 %	34	14 %
Kopfschmerz	22	9 %	33	14 %
Schwindel	27	11 %	26	11 %
Husten	30	12 %	21	9 %
Dyspnoe	22	9 %	18	7 %
Anämie	8	3 %	32	13 %
Bronchitis	14	6 %	28	12 %
Brustschmerzen	20	8 %	19	8 %
Diarrhöe	17	7 %	22	9 %
Synkope	21	8 %	11	5 %
Infektion des Harntrakts	14	6 %	21	9 %
Rückenschmerzen	21	8 %	9	4 %
Schlaflosigkeit	10	4 %	17	7 %
Hypokaliämie	14	6 %	14	6 %
Hypotonie	11	4 %	15	6 %
Palpitationen	13	5 %	12	5 %
Übelkeit	13	5 %	12	5 %
Arthralgien	10	4 %	11	5 %
Erbrechen	17	7 %	10	4 %
Erschöpfung	15	6 %	9	4 %
Pharyngitis	7	3 %	15	6 %
Virale Infektion der Atemwege	9	4 %	15	6 %
Pneumonie	13	5 %	10	4 %
Extremitätenschmerz	15	6 %	7	3 %
Dyspepsie	14	6 %	7	3 %

Influenza	4	2 %	14	6 %
Sinusitis	6	2 %	11	5 %
Schmerzen des oberen Abdomens	11	4 %	11	5 %
Thrombocytopenie	7	3 %	12	5 %
Gastroenteritis	3	1 %	8	3 %

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.13 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	<p>Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (<i>serious adverse events</i>, SAEs) bis EOT plus 28 Tage.</p> <p>Als SAE wird durch die Leitlinien der International Conference on Harmonisation (ICH) jegliches AE definiert, das zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es ist tödlich. - Es ist lebensbedrohlich. - Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts. - Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung. - Es handelt sich um eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler. - Es ist medizinisch bedeutsam oder setzt eine Intervention voraus, um zumindest eines der oben gelisteten Ergebnisse zu verhindern. <p>Lebensbedrohlich bezieht sich in diesem Zusammenhang auf ein Ereignis, in dem der Proband/Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses zu versterben drohte, jedoch nicht auf ein Ereignis, das hypothetischer Weise zum Tod hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre.</p> <p>Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder zur Hospitalisierung führen, können ebenfalls als SAE angesehen werden, sofern sie ausgehend von einem angemessenen medizinischen Urteil den Patienten in Gefahr bringen und medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machen könnten, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse abzuwenden.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-treated-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten, die die Therapie begonnen hatten, wurden analysiert. Es hatte jedoch nur einer der randomisierten Patienten (aus der Placebo-Gruppe) keine Studienmedikation erhalten, sodass nicht von einem wesentlichen Unterschied gegenüber der All-randomized-Population auszugehen ist. Das verwendete statistische Verfahren ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung, jedoch auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. So setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios und zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN				
Intervention	Placebo		Macitentan 10 mg	
Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse				
N	249		242	
	n	%	n	%
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	137	55,0	109	45,0
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
Risk Ratio			0,82	
95 % KI			(0,68 ; 0,99)	
p			0,0303	
RR, 95 % KI und p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt.				
RR – Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall				

Wie bereits in der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse wurde auch zur Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse die All-treated-Population herangezogen.

Während der Behandlungsphase trat bei 45–55 % der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (*serious adverse event*, SAE) auf. SAEs wurden hierbei seltener bei Patienten beobachtet, die mit 10 mg Macitentan behandelt wurden (45,0 %) als bei Patienten, die mit Placebo (55,0 %) behandelt wurden. Dies entspricht einer Risk Ratio von 0,82 (95 % KI: 0,68 ; 0,99; p = 0,0303) und damit einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten eines SAEs durch 10 mg Macitentan gegenüber Placebo.

Ähnlich wie in der Betrachtung der AEs, war die Verschlechterung der PAH (PT: „Pulmonal arterielle Hypertonie“) das am häufigsten auftretende SAE (10 mg Macitentan: 13,2 %, Placebo: 22,5 %), gefolgt von Rechtsherzversagen, das bei 9,5 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 16,1 % der Patienten im Placebo-Arm auftrat (vgl. Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Aufstellung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die bei mindestens zwei Patienten in der Macitentan-Gruppe bis EOT plus 28 Tage aufgetreten waren

	Placebo		Macitentan 10 mg	
	n	%	n	%
N	249		242	
Patienten mit ≥ 1 SAE	137	55 %	109	45 %
Gesamtzahl SAEs	246		189	
Pulmonal arterielle Hypertonie	56	22.5 %	32	13.2 %
Rechtsherzversagen	40	16.1 %	23	9.5 %
Pneumonie	8	3.2 %	4	1.7 %
Synkope	6	2.4 %	4	1.7 %
Anämie	1	0.4 %	6	2.5 %
Hämoptysis	4	1.6 %	3	1.2 %
Brustschmerz	1	0.4 %	3	1.2 %
Vorhofflimmern	2	0.8 %	4	1.7 %
Atemstillstand	2	0.8 %	3	1.2 %
Gastroenteritis	2	0.8 %	2	0.8 %
Schwangerschaft	2	0.8 %	-	
Akutes Nierenversagen	-		1	0.4 %
Dyspnoe	1	0.4 %	2	0.8 %
Akute Pancreatitis	-		1	0.4 %
Bronchitis	1	0.4 %	1	0.4 %
Herzstillstand	1	0.4 %	-	
Lungenembolie	1	0.4 %	2	0.8 %
Infektion der oberen Atemwege	1	0.4 %	-	
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	-		-	
Menorrhagie	-		1	0.4 %
Ulzera der Haut	-		1	0.4 %
Plötzlicher Tod	-		2	0.8 %
Supraventrikuläre Tachykardie	-		2	0.8 %
Infektion des Harntrakts	3	1.2 %	2	0.8 %
Infektion der Atemwege	2	0.8 %	2	0.8 %
Hämorrhagie im oberen Gastrointestinaltrakt	2	0.8 %	-	
Akuter Atemstillstand	1	0.4 %	-	
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	1	0.4 %	2	0.8 %

Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	1	0.4 %	2	0.8 %
Diarrhöe	1	0.4 %	2	0.8 %
Abnormer Leberfunktionstest	1	0.4 %	2	0.8 %
Infektion der unteren Atemwege	1	0.4 %	-	
Dickdarmkrebs	-		-	
Dysfunktionale Uterusblutungen	-		-	
Erysipel	-		-	
Fieber	-		-	
Systemische Sklerose	-		2	0.8 %

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bis EOT plus 28 Tage.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-treated-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten, die die Therapie begonnen hatten, wurden analysiert. Es hatte jedoch nur einer der randomisierten Patienten (aus der Placebo-Gruppe) keine Studienmedikation erhalten, sodass nicht von einem wesentlichen Unterschied gegenüber der All-randomized-Population auszugehen ist. Das verwendete statistische Verfahren ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung, jedoch auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. So setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios und zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN				
Intervention	Placebo		Macitentan 10 mg	
Anzahl Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse				
N	249		242	
	n	%	n	%
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	31	12,4	26	10,7
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
Risk Ratio			0,86	
95 % KI			(0,50 ; 1,43)	
p			0,5759	
RR, 95 % KI und p-Wert wurden anhand einer logistischen Regression bestimmt.				
RR – Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall				

Wie bereits in der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse wurde auch zur Analyse der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse die All-treated-Population herangezogen.

Macitentan wurde in der SERAPHIN-Studie gut vertragen. Therapieabbrüche traten bei 10,7 % in der 10-mg-Macitentan-Gruppe auf. Im Vergleich dazu brachen 12,4 % in der Placebo-Gruppe die Therapie wegen des Auftretens unerwünschter Ereignisse ab. Im Vergleich zwischen Macitentan und Placebo ist kein statistisch signifikanter Unterschied im relativen Risiko für das Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zu beobachten.

Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation waren AEs, die in Beziehung zur zugrunde liegenden Erkrankung standen, vorwiegend die Verschlechterung der PAH oder Rechtsherzversagen.

Therapieabbrüche, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen gesonderten Interesses standen, werden im folgenden Abschnitt 4.3.1.3.1.15 ausführlich besprochen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die

Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.1.15 Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse“

Studie	Operationalisierung
SERAPHIN	<p>Anzahl der unerwünschten Ereignisse von gesondertem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>, AESI), die als potentiell assoziiert mit der ERA-Behandlung angesehen wurden, bis EOT plus 28 Tage. Hierzu gehörten die Gruppierungen „Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion“, „Verringerung des Hämoglobins“, „Ödeme“ und „Hypotonie“. Die bevorzugten Terme (<i>preferred terms</i>, PT) dieser Gruppierungen wurden vor der Entblindung ausgewählt.</p> <p><i>Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion</i></p> <p>PTs aus der Gesamtliste der AEs wurden in diese Gruppierung aufgenommen, wenn sie in der umfassenden Suche zu medikamentenbedingten Leberstörungen der Standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ, MedDRA Version 15.0) auftauchten.</p> <p>PTs, die unter der Sub-SMQ der „Leberbezogenen Koagulations- und Blutungsstörungen“ (<i>liver-related coagulation and bleeding disturbances</i>) gelistet wurden, wurden aufgrund der häufigen Verwendung von Antikoagulantien in der PAH-Patientenpopulation aus dieser Gruppierung ausgeschlossen. Genauso wurden PTs, die mit Rechtsherzversagen assoziiert sind (Hepatomegalie (<i>hepatomegaly</i>), hepatische Steatosis (<i>hepatic steatosis</i>), Ascites (<i>ascites</i>)) aus dieser Gruppierung ausgeschlossen.</p> <p>In den Fällen, in denen die Inzidenz eines PT im Datensatz null war, d. h. das Ereignis bei keinem Patienten aufgetreten war, wurde der Term nicht in die AE-Tabelle aufgenommen. Ausgehend von den oben beschriebenen Suchkriterien enthält die folgende Liste die PTs der Gruppierung „Leberstörungen und abnorme Leberfunktion“, die zumindest einmal innerhalb der Studie berichtet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhte Alanin-Aminotransferase (<i>alanine aminotransferase increased</i>) - Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (<i>aspartate aminotransferase increased</i>) - Erhöhtes konjugiertes Bilirubin (<i>bilirubin conjugated increased</i>) - Erhöhte alkaline Phosphatase im Blut (<i>blood alkaline phosphatase increased</i>) - Erhöhtes Bilirubin im Blut (<i>blood bilirubin increased</i>) - Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (<i>gamma-glutamyltransferase increased</i>) - Leberzirrhose (<i>hepatic cirrhosis</i>) - Erhöhung der Leberenzyme (<i>hepatic enzyme increased</i>) - Abnorme Leberfunktion (<i>hepatic function abnormal</i>) - Hepatitis (<i>hepatitis</i>) - Akute Hepatitis (<i>hepatitis acute</i>) - Hyperbilirubinämie (<i>hyperbilirubinaemia</i>) - Ischämische Hepatitis (<i>ischaemic hepatitis</i>) - Gelbsucht (<i>jaundice</i>) - Abnormer Leberfunktionstest (<i>liver function test abnormal</i>) - Leberschaden (<i>liver injury</i>) - Erhöhte Transaminase (<i>transaminases increased</i>) <p><i>Verringerung des Hämoglobins</i></p> <p>PTs aus der Gesamtliste der AEs wurden in diese Gruppierung aufgenommen, wenn sie in den SMQs „Hämatopoetische Erythropenie“ (<i>haematopoietic erythropenia</i>) oder „Hämatopoetische Zytopenien, die mehr als einen Zelltyp des Blutes betreffen“ (<i>haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell</i>) auftauchten.</p> <p>Zusätzliche PTs, die nicht innerhalb der genannten SMQs enthalten waren, aber dieser Gruppierung zugerechnet wurden, sind mit einem Stern markiert (siehe unten).</p>

In den Fällen, in denen die Inzidenz eines PT im Datensatz null war, d. h. das Ereignis bei keinem Patienten aufgetreten war, wurde der Term nicht in die AE-Tabelle aufgenommen. Ausgehend von den oben beschriebenen Suchkriterien enthält die folgende Liste die PTs der Gruppierung „Verringerung des Hämoglobins“, die zumindest einmal innerhalb der Studie berichtet wurden:

- Anämie (*anaemia*)
- Autoimmunhämolytische Anämie (*anaemia haemolytic autoimmune*)*
- Megaloblastäre Anämie (*anaemia megaloblastic*)*
- Erythropenie (*erythropenia*)
- Verringertes Hämatokrit (*haematocrit decreased*)*
- Verringertes Hämoglobin (*haemoglobin decreased*)*
- Hämolytische Anämie (*haemolytic anaemia*)*
- Eisenmangelanämie (*iron deficiency anaemia*)*
- Panzytopenie (*pancytopenia*)
- Verringerte Erythrozytenzahl (*red blood cell count decreased*)

Ödeme

PTs aus der Gesamtliste der AEs wurden in diese Gruppierung aufgenommen, wenn sie in den SMQs „Hämodynamische Ödeme, Effusionen und Flüssigkeitseinlagerungen“ (*Haemodynamic oedema, effusions and fluid overload*) auftauchten. Aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung wurden die PTs für pulmonale Ödeme, pleurale Effusionen, perikardiale Effusionen und Gelenksschwellungen von dieser Gruppierung ausgenommen.

Zusätzliche PTs, die nicht innerhalb der genannten SMQs enthalten waren, aber dieser Gruppierung zugerechnet wurden, sind mit einem Stern markiert (siehe unten):

- Ödem der Augen (*eye oedema*)*
- Ödem des Augenlids (*eyelid oedema*)*
- Ödem des Gesichts (*face oedema*)*
- Flüssigkeitseinlagerung (*fluid overload*)
- Flüssigkeitsretention (*fluid retention*)
- Generalisiertes Ödem (*generalised oedema*)
- Lokalisiertes Ödem (*localised oedema*)
- Ödem (*oedema*)
- Peripheres Ödem (*oedema peripheral*)
- Orbitales Ödem (*orbital oedema*)*
- Periorbitales Ödem (*periorbital oedema*)*
- Schwellung des Gesichts (*swelling face*)*
- Ascites (*ascites*)
- Hypervolämie (*hypervolaemia*)
- Hydrothorax (*hydrothorax*)
- Lymphödem (*lymphoedema*)
- Flüssigkeitsansammlung im Becken (*pelvic fluid collection*)

Hypotonie

Hierfür stand in der MedDRA-Version 14.0 keine SMQ zur Verfügung. Es wurden die folgenden PTs einbezogen:

- Verringerter systolischer Blutdruck (*blood pressure systolic decreased*)
- Hypotonie (*hypotension*)
- Orthostatische Hypotonie (*orthostatic hypotension*)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SERAPHIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für SERAPHIN mit niedrig anzunehmen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Sowohl Patient als auch Behandler/Endpunkterheber waren verblindet.

Zur Auswertung dieses Endpunktes wurde die All-treated-Population herangezogen, d. h. die Ergebnisse aller randomisierten Patienten, die die Therapie begonnen hatten, wurden analysiert. Es hatte jedoch nur einer der randomisierten Patienten (aus der Placebo-Gruppe) keine Studienmedikation erhalten, sodass nicht von einem wesentlichen Unterschied gegenüber der All-randomized-Population auszugehen ist. Das verwendete statistische Verfahren ist sinnvoll angelegt und verzerrt die Ergebnisse nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt angesehen.

Darüber hinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung, jedoch auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte. So setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios und zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen. Aufgrund der längeren medianen Behandlungsdauer in der Macitentan-Gruppe (118,4 Tage) gegenüber der

Placebo-Gruppe (101,3 Tage) ist jedoch höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Macitentan auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: SERAPHIN				
Intervention	Placebo		Macitentan 10 mg	
Anzahl unerwünschter Ereignisse von gesondertem Interesse (AESI)				
N	249		242	
	n	%	n	%
AESI gesamt	91	36,5	100	41,3
Ödeme	50	20,1	50	20,7
Verringerung des Hämoglobins	12	4,8	38	15,7
Leberstörungen und abnorme Leberfunktion	36	14,5	21	8,7
Hypotonie	11	4,4	17	7,0
Behandlungseffekt (10 mg gegenüber Placebo)				
AESI gesamt				
Risk Ratio			1,13	
95 % KI			(0,90 ; 1,43)	
p			0,3087	
Ödeme				
Risk Ratio			1,03	
95 % KI			(0,71 ; 1,49)	
P			0,9110	
Verringerung des Hämoglobins				
Risk Ratio			3,26	
95 % KI			(1,74 ; 7,62)	
p			< 0,0001	
Leberstörungen und abnorme Leberfunktion				
Risk Ratio			0,60	
95 % KI			(0,32 ; 1,00)	
p			0,0493	

Hypotonie		
Risk Ratio		1,59
95 % KI		(0,75 ; 3,59)
p		0,2456
RR, 95 % KI und p-Wert wurden mit einer logistischen Regression bestimmt. Die Analyse wurde post hoc durchgeführt, da die im Studienbericht berichtete Analyse keine Bestimmung des p-Wertes eingeschlossen hatte.		
AESI – Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse (<i>adverse events of special interest</i>); RR – Risk Ratio; KI – Konfidenzintervall		

Die oben dargestellten unerwünschten Ereignisse von gesondertem Interesse (*adverse events of special interest*, AESI) wurden als vordefinierte Gruppierungen bevorzugter Terme der MedDRA-Klassifizierung erhoben, um üblicherweise mit der Klasse der ERAs assoziierte AEs nähergehend zu untersuchen. Die Analyse wurde in der All-treated-Population durchgeführt.

Ödeme

Obwohl Ödeme als Klasseneffekt der ERAs angesehen werden [74], wurde während SERAPHIN eine etwa gleiche Inzidenz für das Auftreten ödemassoziierter AEs in den einzelnen Behandlungsgruppen beobachtet (Macitentan: 20,7 %, Placebo: 20,1 %); ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Macitentan-Armen und Placebo war nicht zu beobachten. Diese Abwesenheit eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen lag zu jedem Zeitpunkt der Studie vor (siehe Abbildung 4-14). Die entsprechende Hazard Ratio betrug 0,929 (95 % KI: 0,627 ; 1,375).

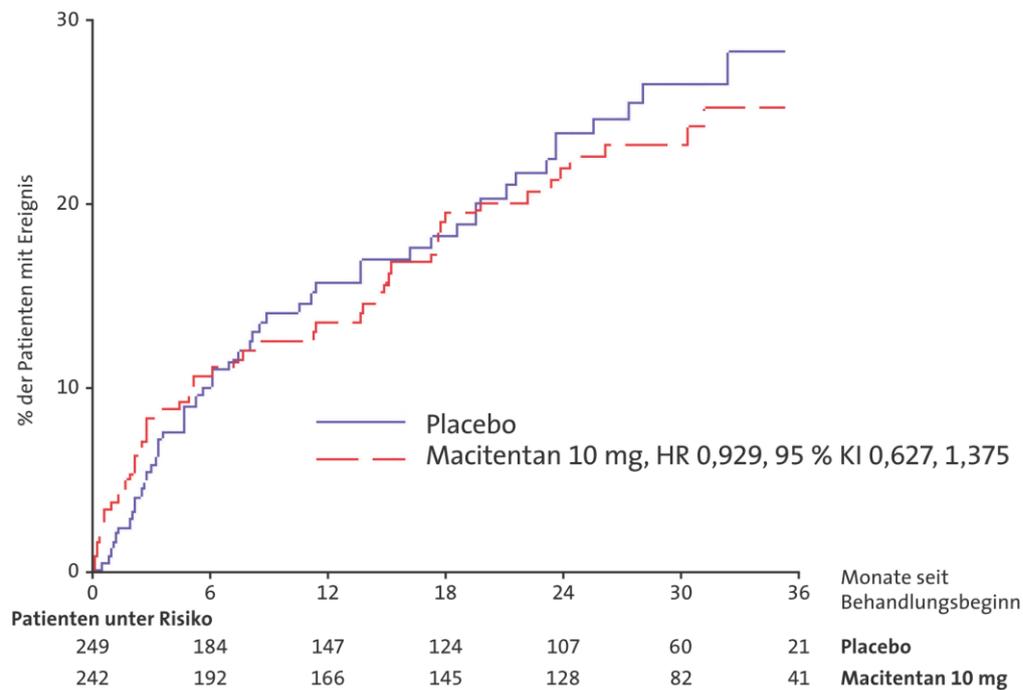


Abbildung 4-14: Zeit bis zum ersten ödemassoziierten AE bis EOT plus 28 Tage

Verringerung des Hämoglobins

AEs, die mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert werden, wurden im 10-mg-Macitentan-Arm (15,7 %) häufiger beobachtet als im Placebo-Arm (4,8 %). Das relative Risiko für das Auftreten eines anämieassoziierten AEs betrug 3,26 (95 % KI: 1,74 ; 7,62; $p < 0,0001$), die entsprechende Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten AE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, betrug 2,87 (95 % KI: 1,50 ; 5,49; vgl. auch Abbildung 4-15). Die mittlere Hämoglobin-Konzentration nahm im gesamten Verlauf von SERAPHIN im Macitentan-Arm um 1,1 g/dl ab, im Placebo-Arm um 0,1 g/dl [3]. Allerdings wurde bei insgesamt niedriger Ereignisrate kein Unterschied im Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund anämieassoziiertter AEs zwischen den Behandlungsarmen beobachtet, und in beiden Gruppen, Placebo und 10 mg Macitentan, kam es im gesamten Verlauf der Studie nur zu jeweils einem anämieassoziierten Therapieabbruch (ein Patient im 10-mg-Macitentan-Arm beendete die Therapie vorzeitig wegen einer Anämie, ein Patient im Placebo-Arm wegen einer megaloblastischen Anämie).

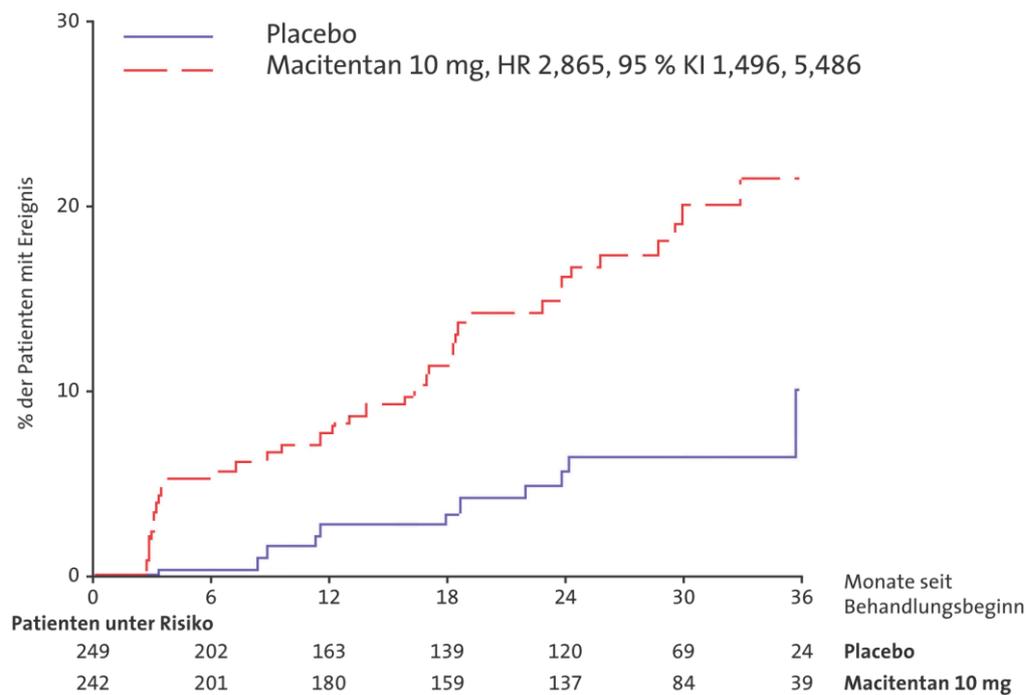


Abbildung 4-15: Zeit bis zum ersten AE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, bis EOT plus 28 Tage

Insgesamt entspricht die während der Behandlung mit Macitentan in SERAPHIN aufgetretene mittlere Verringerung des Hämoglobinspiegels von 1 g/dl [1] Werten, wie sie auch in früheren Studien in der Behandlung mit den beiden ERAs Bosentan (0,9 g/dl [75]) und Ambrisentan (0,9–1,2 g/dl [76]) beobachtet wurden. Ebenfalls in Analogie zu Bosentan und Ambrisentan war die Abnahme der Hämoglobinkonzentration überwiegend in den ersten 4–12 Wochen der Behandlung mit Macitentan zu beobachten; im weiteren Verlauf der Behandlung blieb die Hämoglobinkonzentration stabil (vgl. auch Abbildung 4-1) [1, 76, 77].

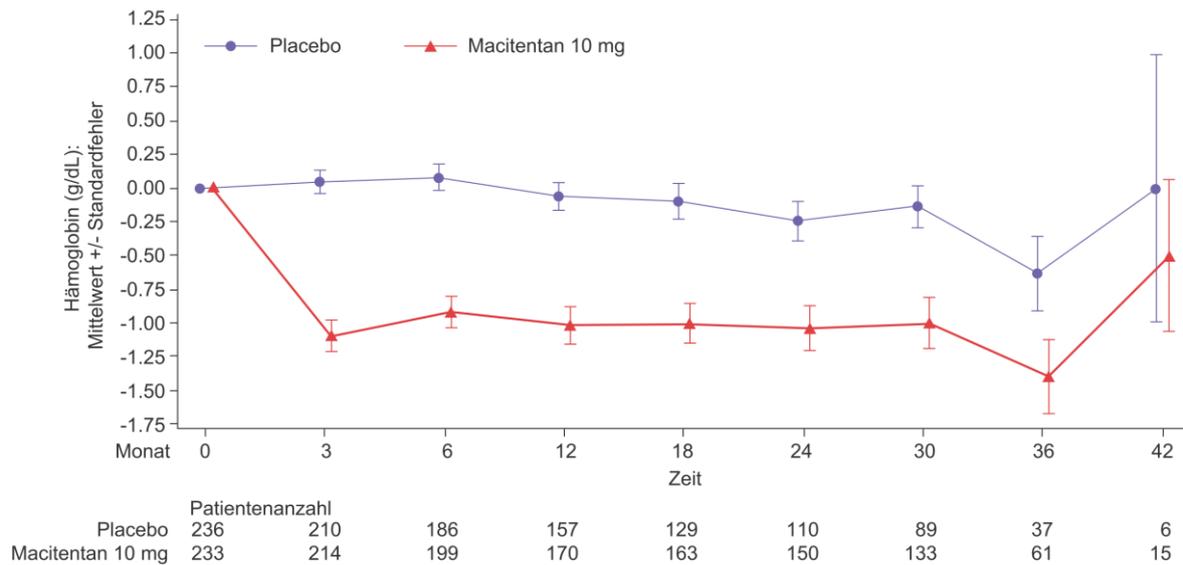


Abbildung 4-16: Veränderung der Hämoglobinkonzentration vom Basiswert in SERAPHIN

Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion

Die Inzidenz von AEs, die im Zusammenhang mit Leberstörungen oder abnormer Leberfunktion stehen, war im Macitentan-Arm (8,7 %) niedriger als in der Placebo-Gruppe (14,5 %). Dies entspricht einer Verringerung des relativen Risikos für das Auftreten eines entsprechenden AEs gegenüber Placebo von 40 %. Somit scheint Macitentan im Gegensatz zu anderen ERAs [78] keinen Leberschaden zu verursachen. Diese Annahme ist konsistent mit der Beobachtung, dass Macitentan nicht zu einer klinisch relevanten Inhibition des Gallensalztransports führt [79].

Auch die Betrachtung der Zeit bis zum ersten AE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist, bis zu EOT plus 28 Tage zeigt einen statistischen Vorteil für Macitentan gegenüber Placebo (HR: 0,48; 95 % KI: 0,28 ; 0,83). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde bereits sehr früh sichtbar und blieb über die gesamte Dauer der Studie bestehen (siehe Abbildung 4-17).

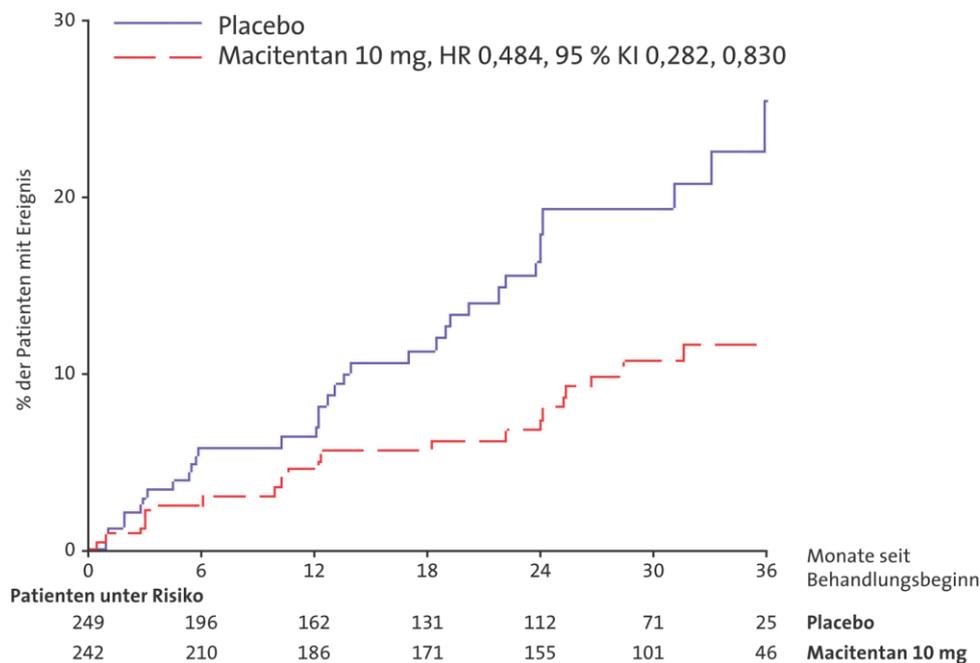


Abbildung 4-17: Zeit bis zum ersten AE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist, bis EOT plus 28 Tage

Die Annahme, die sich aus den oben dargestellten Ergebnissen zur Analyse der leberstörungsbezogenen AESI ergibt, dass Macitentan ein positives hepatisches Sicherheitsprofil besitzt, wird durch die Ergebnisse der Leberfunktionstests, die in SERAPHIN durchgeführt wurden, gestützt (siehe Tabelle 4-67). So betrug der Anteil der Patienten, die eine Abweichung des ALT- oder des AST-Wertes über das Dreifache des Normalbereiches hinaus aufwiesen (indikativ für Medikamente, die sich in relativ hohen Raten als hepatotoxisch herausstellen könnten [80]), 3,4 % im Macitentan-Arm und 4,5 % im Placebo-Arm. Der Anteil der Patienten, die eine Abweichung der beiden Werte über das Achtfache des Normalen (Grenzwert, ab dem die FDA vorschlägt, einen Therapieabbruch zu erwägen [80]) hinaus aufwiesen, war 2,1 % in der Macitentan-Gruppe und 0,4 % in der Placebo-Gruppe. Eine Überschreitung von ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ in Kombination mit einer Überschreitung des Gesamtbilirubins (TBIL) $> 2 \times \text{ULN}$, die u. a. von der FDA als Hinweis auf einen hepatozellulären Schaden angesehen werden, der ausreichend ist, ernsthafte Schädigungen der Leber hervorzurufen, wurde bei vier Patienten im 10-mg-Arm und bei ebenfalls vier Patienten im Placebo-Arm beobachtet. Sämtliche in diesem Abschnitt genannten Ereignisse traten jedoch im Kontext der Verschlechterung der PAH auf oder es gab zudem noch weitere Faktoren, die als medizinische Ursache schlüssig in Frage kamen.

AEs, die im Zusammenhang mit Leberfunktionsstörungen auftraten, führten bei acht Patienten im Macitentan-Arm und bei drei Patienten im Placebo-Arm zu einem Abbruch der Therapie.

Tabelle 4-67: Inzidenz präspezifizierter therapiebedingter Abweichungen im Leberfunktions-test bis EOT plus 28 Tage

Abweichender Laborwert	Placebo		Macitentan 10 mg	
	n/N ¹	%	n/N ¹	%
ALT > 3 × ULN	4/244	1,6	8/236	3,4
ALT oder AST > 3 × ULN	11/244	4,5	8/236	3,4
ALT oder AST > 3 × ULN und TBIL > 2 × ULN	4 ² /237	1,7	4/230	1,7
ALT > 8 × ULN	1/244	0,4	5/236	2,1
ALT oder AST > 8 × ULN	1/244	0,4	5/236	2,1
TBIL > 2 × ULN	35/237	14,8	19/230	8,3

¹) Anzahl an Patienten mit ≥ 1 Abweichung / Gesamtzahl aller Patienten

²) Ausschließlich eines Patienten mit TBIL > 2 × ULN, dessen Wert jedoch in einem lokalen Labor gemessen wurde und nicht in die Studiendatenbank eingeschlossen wurde.

ALT – Alanin-Aminotransferase, AST – Aspartat-Aminotransferase, TBIL – Gesamtbilirubin, ULN – obere Grenze des Normbereiches (*upper limit of normal*)

Hypotonie

Die Hypotonie ist eine bekannte Einschränkung der Anwendung von ERAs, Prostacyclinen und anderen Vasodilatoren [81]. Die Inzidenz hypotonieassoziierter AEs war in der Macitentan-Gruppe leicht höher als in der Placebo-Gruppe (Macitentan: 7,0 %, Placebo: 4,4 %), das relative Risiko für das Auftreten eines hypotonieassozierten AEs im Behandlungszeitraum war jedoch nicht signifikant verschieden zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 1,59; 95 % KI: 0,75 ; 3,59, $p = 0,2456$). Da die AEs „Synkope“ und „Schwindel“ in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich häufig auftraten (vgl. Tabelle 4-56), ist davon auszugehen, dass der Unterschied im Auftreten hypotonieassoziierter AEs als nicht klinisch relevant einzuschätzen ist.

Ebenso wie die oben dargestellte Risk Ratio lässt auch die Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines hypotonieassozierten AEs bis EOT plus 28 Tage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Macitentan (HR: 1,452; 95 % KI: 0,679 ; 3,102) erkennen (vgl. auch Abbildung 4-18).

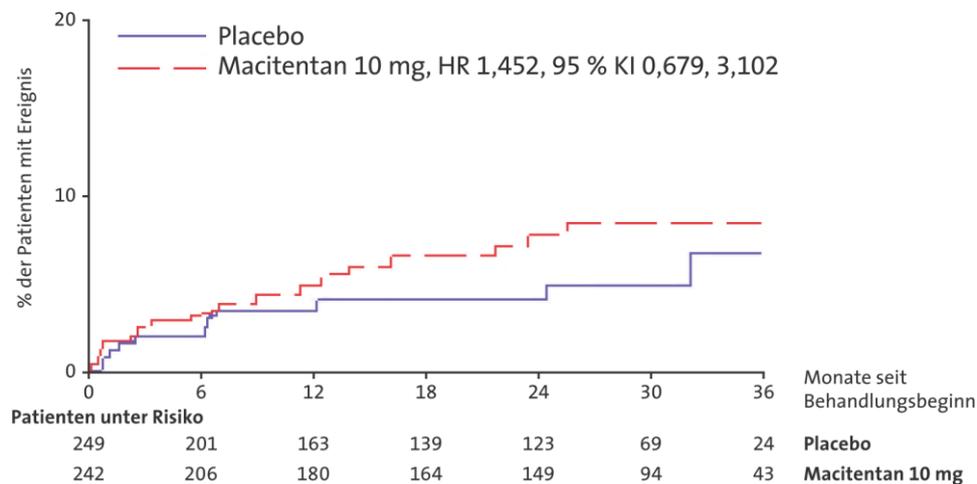


Abbildung 4-18: Zeit bis zum ersten hypotonieassozierten AE bis EOT plus 28 Tage

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Nutzenbewertung des Orphan Drug Macitentan erfolgt anhand der zur Zulassung eingereichten Studien. Da die Zulassung auf Basis einer Studie (SERAPHIN) erfolgte, entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Darstellung der Subgruppen erfolgt für die Studie SERAPHIN getrennt für jeden Endpunkt gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind zusammenfassend in Form von Forest-Plots berichtet. Analysiert wurden die Subgruppen Alter, Geschlecht, geographische Region, WHO-/NYHA-Klasse (entspricht den in Abschnitt 4.2.5.5 geforderten Schweregraden) und PAH-Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung. Da im Studienprotokoll (Konsolidierte Version 6, Appendix 16.1.1.2.9 des Studienberichts [18]) keine Subgruppen vordefiniert waren und sich innerhalb der für den Studienbericht durchgeführten Subgruppenanalysen (mit Ausnahme der Subgruppe „PAH-Therapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung“) keine Hinweise oder Belege auf eine Effektmodifikation ergaben, wird auf eine Darstellung dieser Subgruppen im Nutzendossier verzichtet.

Insbesondere bei Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist es wichtig, zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führen. So ist zum Beispiel bei den für dieses Dossier durchgeführten 95 Testungen (19 Endpunkte à 5 Subgruppen) rein statistisch mit 5 falsch positiven Belegen ($\alpha < 0,05$) und 19 falsch positiven Hinweisen ($\alpha < 0,20$) auf Effektmodifikation zu rechnen.

Lediglich in der übergeordneten Betrachtung der AEs, der schweren AEs, der schwerwiegenden AEs und der AEs, die zum Therapieabbruch führten, ergibt sich ein konsistentes Bild zur Effektmodifikation, in diesem Fall durch die WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung als möglichem Effektmodifikator. Hierbei scheinen Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV einen größeren Nutzen zu besitzen, d. h. ein vergleichsweise geringeres Risiko des Auftretens entsprechender unerwünschter Ereignisse als Patienten in den leichteren Klassen I und II. Patienten der Klassen III und IV hätten demnach im Endpunkt Nebenwirkungen einen größeren Zusatznutzen im Vergleich

zum Komparator Placebo als die gesamte Studienpopulation. Da die genannten Endpunkte jedoch einen sehr hohen Grad der Überdeckung besitzen (schwere AEs, schwerwiegende AEs und AEs, die zum Therapieabbruch führten, sind Teilmengen der Gesamtrate der AEs), liegt hier voraussichtlich nur eine scheinbare Effektmodifikation vor.

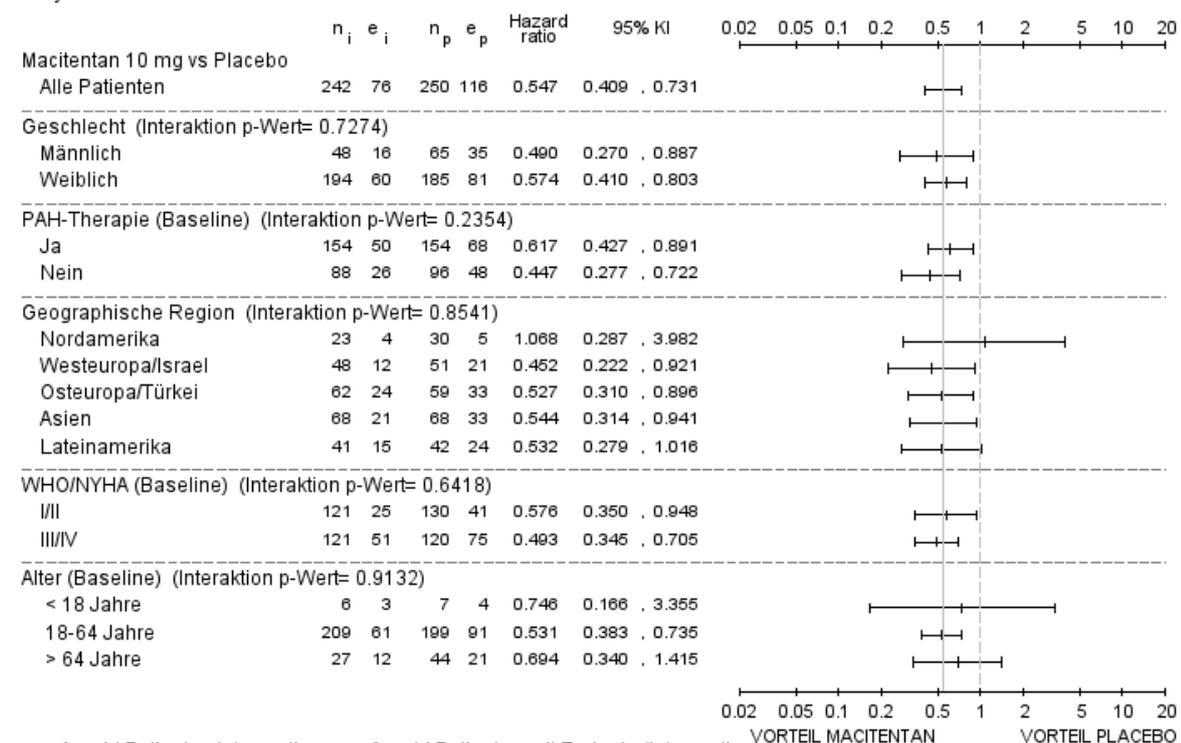
Insgesamt lässt sich also sagen, dass aufgrund der nicht vorhandenen Konsistenz der Ergebnisse der Interaktionstests und aufgrund der Anzahl falsch positiver Tests, die mit Überprüfung einer größeren Anzahl von Subgruppen verbunden ist, davon auszugehen ist, dass keine tatsächlichen Effektmodifikatoren existieren, auch wenn vielleicht einzelne Interaktionstest Hinweise hierfür liefern.

Die Ergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind in den folgenden Abschnitten dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses – RCT

Protokoll AC-055-302 GBA Dossier

Graphische Darstellung der Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses (CEC bestätigt) bis EOT + 7 Tage (HR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen
Analyse-Set: All-randomized



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
 n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)
 EOT = End of Treatment.

Abbildung 4-19: Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

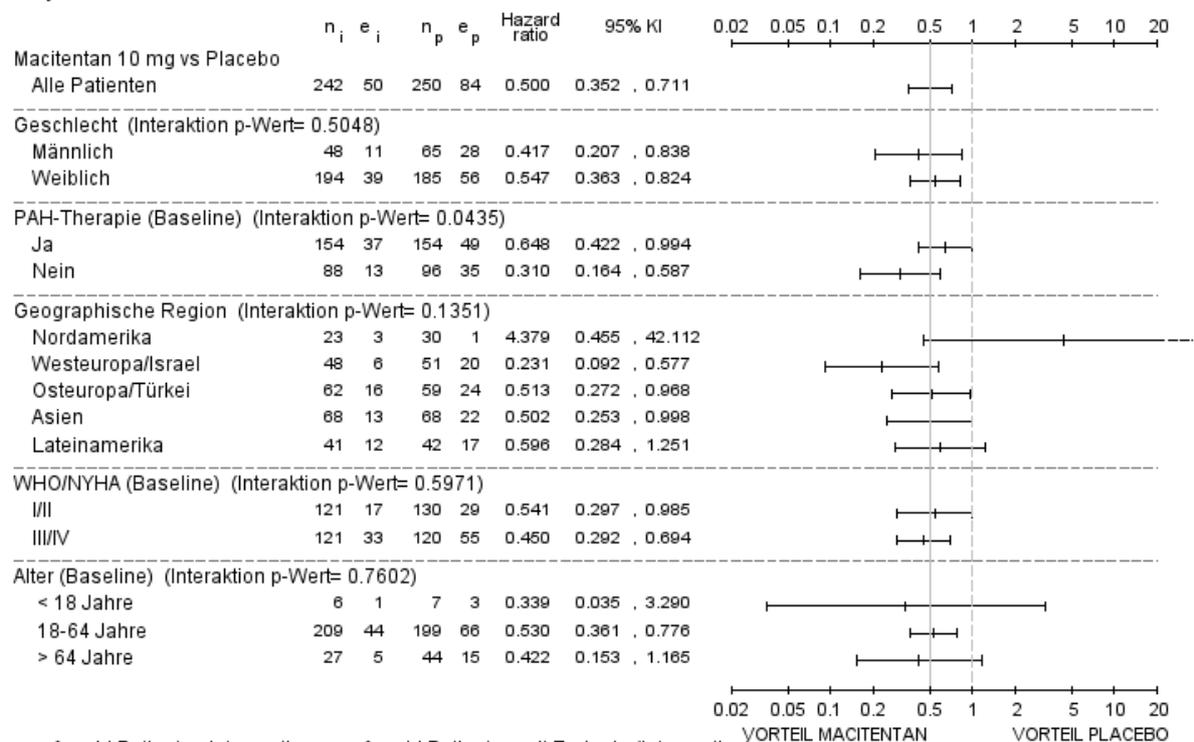
In keiner der betrachteten Subgruppen zeigt sich ein Hinweis oder ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es fällt lediglich auf, dass der Behandlungseffekt für Patienten, die in Nordamerika rekrutiert wurden, geringer zu sein scheint als der Gesamteffekt und der Effekt in den übrigen Regionen. Das Ergebnis des Interaktionstests ($p = 0,8448$) unterschreitet jedoch nicht die Hinweis-Grenze von 0,20. Zudem überlappen die Konfidenzintervalle der Punktschätzer für Nordamerika und die Konfidenzintervalle der Gesamtpopulation. Der beobachtete Effekt ist daher möglicherweise als Artefakt infolge der geringen Anzahl an Patienten, die in Nordamerika in die Studie aufgenommen wurden, zu verstehen.

4.3.1.3.2.2 Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT – RCT

Protokoll AC-055-302 GBA Dossier

Graphische Darstellung der Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + 7 Tage (HR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)

n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

EOT = End of Treatment.

Abbildung 4-20: Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Ähnlich wie im primären Endpunkt zeigen Patienten in Nordamerika auch für den Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ eine höhere Hazard Ratio im Vergleich zu Placebo als in der Gesamtpopulation (5,066 gegenüber 0,669). Die Ergebnisse des Interaktionstests ($p = 0,1351$) entsprechen hier einem Hinweis auf Effektmodifikation. Aus den gleichen Gründen wie beim primären Endpunkt ist jedoch auch hier nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation auszugehen.

Darüber hinaus weist der Interaktionstest in der Subgruppe PAH-Therapie zum Basiswert einen Beleg für eine Effektmodifikation aus ($p = 0,0435$). Hierbei scheint der Therapieeffekt bei Patienten ohne Hintergrundtherapie höher zu sein als bei Patienten mit Hintergrundtherapie.

4.3.1.3.2.3 Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang – RCT

Protokoll AC-055-302 GBA Dossier

Graphische Darstellung der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT + 7 Tage (HR und 95 % KI)

nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized

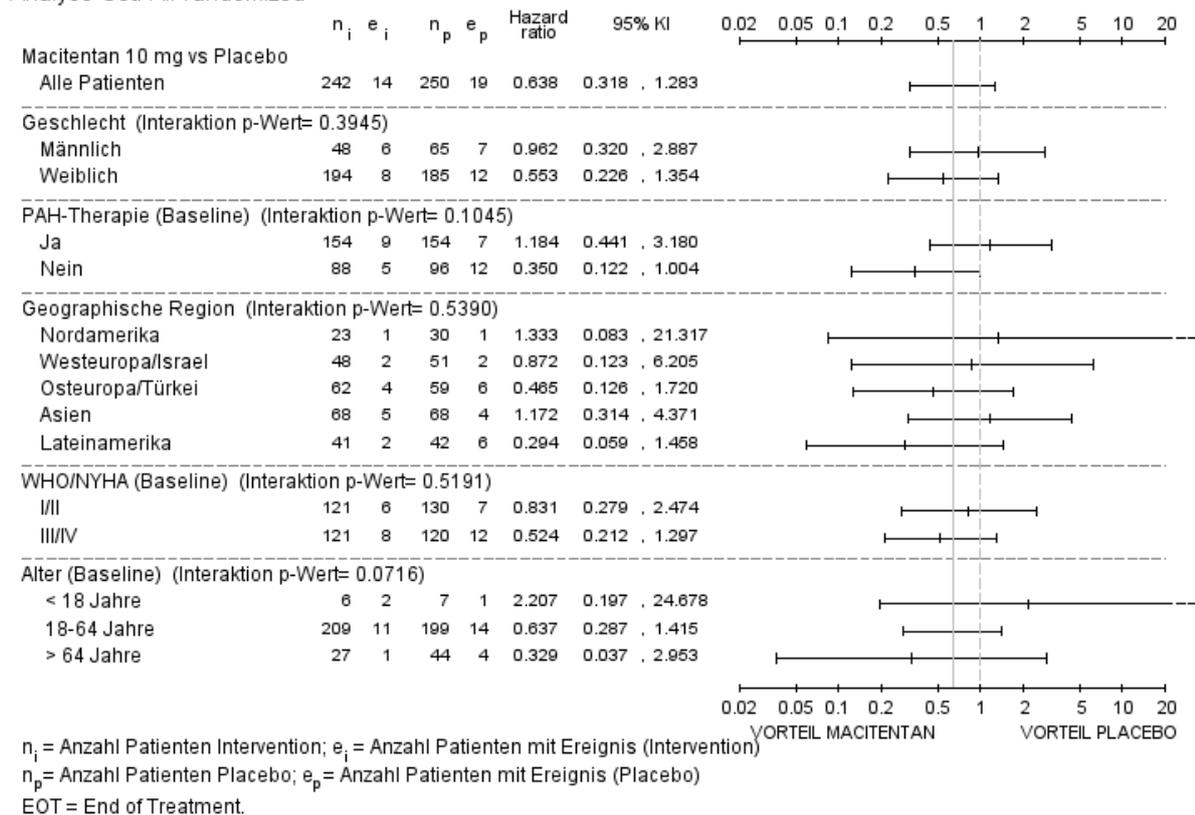


Abbildung 4-21: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Im Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT“ zeigen die Ergebnisse des Interaktionstests einen Hinweis auf Effektmodifikation bei Patienten mit/ohne Hintergrundtherapie ($p = 0,1045$). Die Hazard Ratio gegenüber Placebo ist hierbei bei Patienten ohne Hintergrundtherapie numerisch niedriger, d. h. in diesem Fall kleiner als 1 als bei Patienten mit PAH-Hintergrundtherapie.

Weiterhin ist auch in der Subgruppe Alter ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0,0716$) zu beobachten. Entsprechend der Subgruppenanalyse scheint Macitentan eine geringere Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen gegenüber Erwachsenen und Senioren zu besitzen (HR 2,207 bei Kindern und Jugendlichen gegenüber 0,637 bei Erwachsenen bzw.

0,329 bei Senioren). Hierbei könnte es sich jedoch auch um ein Artefakt als Folge der sehr geringen Patientenzahl in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen handeln. Weiterhin wäre jedoch im Falle einer tatsächlichen Effektmodifikation eher von einer Unterschätzung des Therapieeffektes in der Zielpopulation auszugehen, da Kinder und Jugendliche in der Zulassung nicht eingeschlossen sind und damit auch nicht Teil der Zielpopulation sind.

4.3.1.3.2.4 Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS – RCT

Protokoll AC-055-302 GBA Dossier

Graphische Darstellung der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS (HR und 95 % KI)

nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized

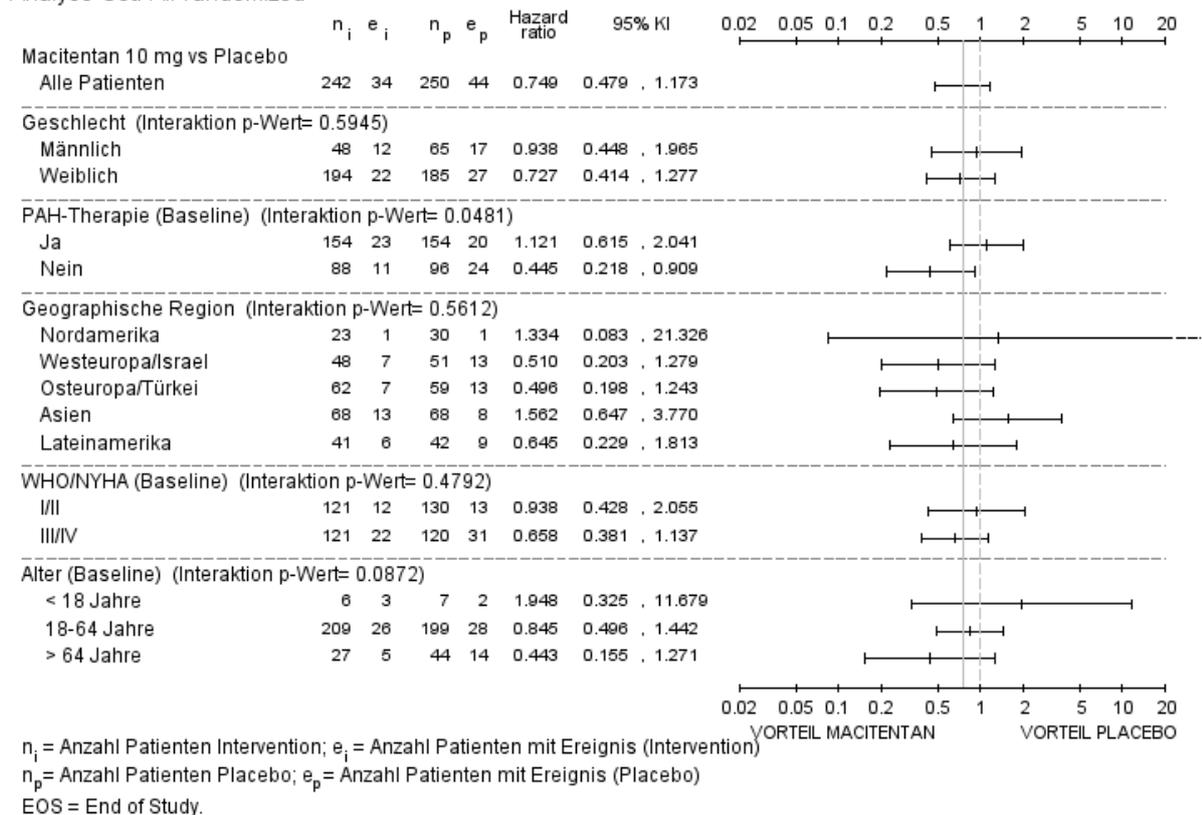


Abbildung 4-22: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Wie auch bereits in der vorherigen Betrachtung der Todesfälle bis zum Ende der Behandlung, ist im Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ eine mögliche Effektmodifikation durch die Hintergrundtherapie zu beobachten. Der p-Wert des Interaktionstests lässt auf einen Beleg ($p = 0,0481$) für eine Effektmodifikation schließen. Tatsächlich zeigen Patienten in der 10-mg-Macitentan-Gruppe, die zum Zeitpunkt der Randomisierung keine PAH-Therapie erhielten, ein um 55 % verringertes und damit – im Gegensatz zu Patienten mit Hintergrundtherapie und zur Gesamtpopulation – signifikant niedrigeres Risiko, im Studienzeitraum zu versterben, als Patienten in der Placebo-Gruppe (HR: 0,445; 95 % KI: 0,218 ; 0,909).

Weiterhin zeigt sich ebenfalls erneut ein Hinweis auf Effektmodifikation in der Subgruppe Alter, der jedoch aus den im vorherigen Abschnitt genannten Argumenten auch in der Betrachtung der Todesfälle bis zum Ende der Studie als vermutlich nicht zutreffend bzw. irrelevant anzusehen ist.

4.3.1.3.2.5 Hospitalisierungen wegen PAH – RCT

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + 7 Tage (HR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized

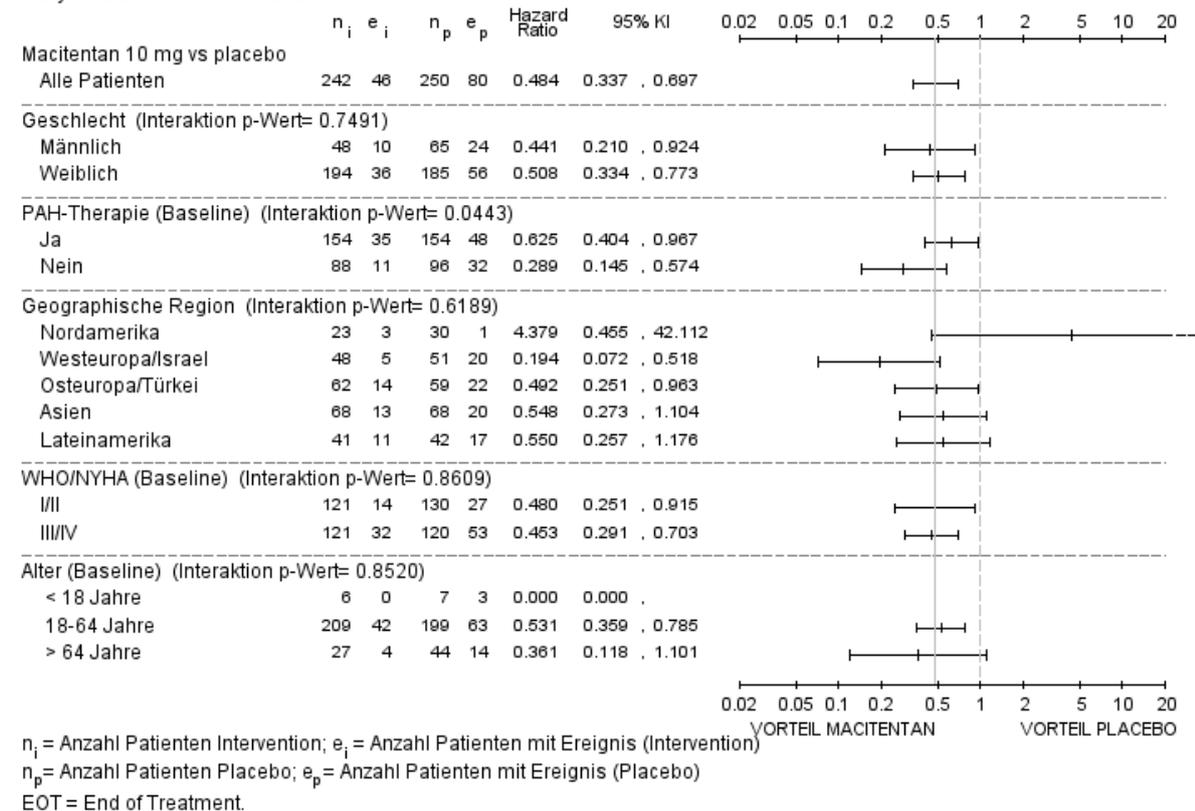


Abbildung 4-23: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH - Forest-Plots der Subgruppenanalysen

Als Hospitalisierungen wegen PAH wurden solche Hospitalisierungen angesehen, die vom Prüfarzt als in Verbindung mit der PAH stehend auf der AE-Seite des CRF oder auf den Seiten des primären Endpunktes berichtet wurden, sofern sie nicht in Verbindung mit einem Todesfallereignis des primären Endpunktes standen, bei denen der PAH-Bezug nicht durch das CEC bestätigt wurde.

In der Betrachtung der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung lassen lediglich die Ergebnisse des Interaktionstests in der Subgruppe der Patienten mit oder ohne Hintergrundtherapie zum Zeitpunkt der Basiswert-Bestimmung auf eine mögliche Effektmodifikation schließen ($p = 0,0443$). Demnach vermindert Macitentan das relative Risiko einer PAH-bedingten Hospitalisierung stärker bei Patienten ohne Hintergrundtherapie (HR: 0,289; 95 % KI: 0,145 ; 0,547) als bei Patienten mit Hintergrundtherapie (HR: 0,625; 95 % KI: 0,404 ; 0,967). In beiden Subgruppen liegt jedoch eine statistisch signifikante Verringerung des relativen

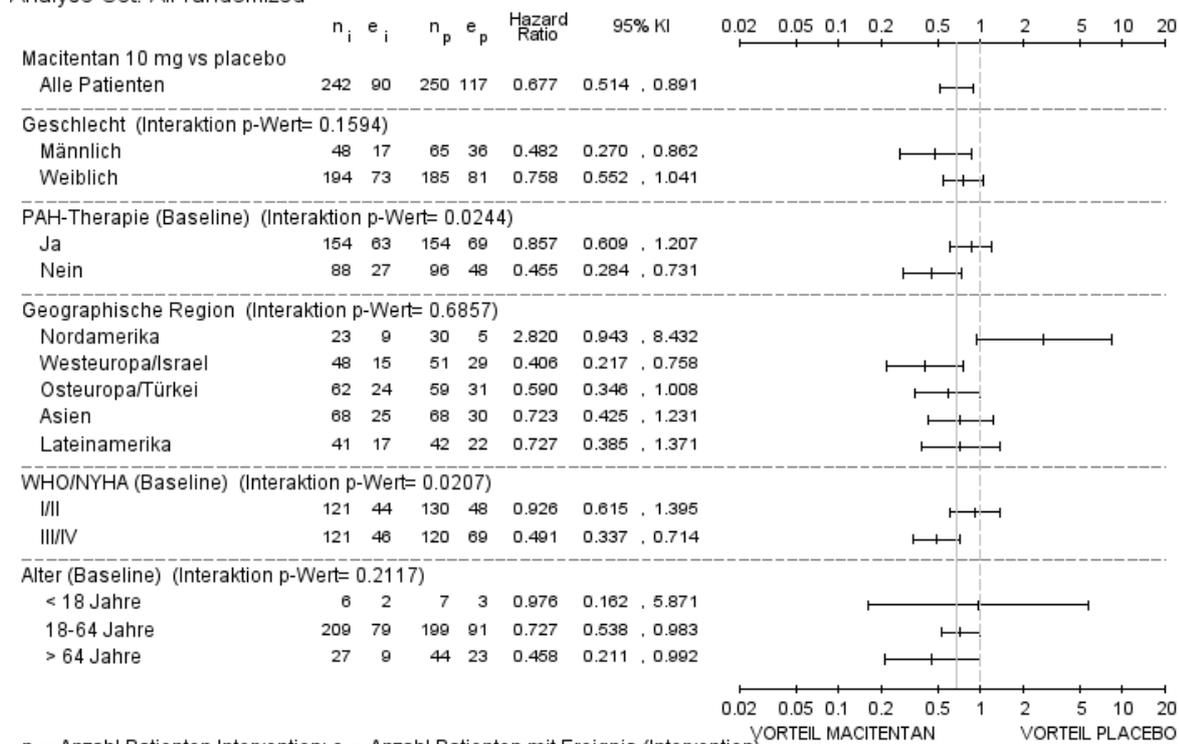
Risikos einer PAH-bedingten Hospitalisierung vor, sodass nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation auszugehen ist.

4.3.1.3.2.6 Hospitalisierungen jeglicher Ursache – RCT

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache bis EOT+7 Tage (HR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)

n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

EOT = End of Treatment.

Abbildung 4-24: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursachen" lassen in der Subgruppe mit Hintergrundtherapie am Basiswert auf einen Beleg für eine mögliche Effektmodifikation schließen ($p = 0,0244$). Ähnlich wie es bereits in der Analyse der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH beobachtet wurde, scheint hierbei die Subgruppe der Patienten ohne PAH-Therapie zum Zeitpunkt der Basiswert-erhebung (HR: 0,455; 95 % KI: 0,284 ; 0,731) stärker von der Behandlung mit Macitentan zu profitieren als Patienten mit Hintergrundtherapie (HR: 0,857; 95 % KI: 0,609 ; 1,207). Eine mindestens tendenzielle Verringerung des relativen Risikos einer Hospitalisierung ist in beiden Subgruppen zu beobachten, sodass nicht von einer Effekturnkehr und damit von einer tatsächlichen Effektmodifikation auszugehen ist.

Weiterhin ergibt sich in der Subgruppe nach WHO-/NYHA-Klasse am Basiswert ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation ($p = 0,0207$). Hierbei lässt sich in der Subgruppe der

Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III und IV eine stärkere Reduktion des relativen Risikos einer Hospitalisierung beobachten (HR: 0,491; 95 % KI: 0,337 ; 0,714) als bei Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen I und II (HR: 0,926; 95 % KI: 0,615 ; 1,395).

Schließlich deutet das Ergebnis des Interaktionstests auf einen Hinweis auf Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht ($p = 0,1594$) hin. Demnach führte der Einsatz von Macitentan zu einer stärkeren Verringerung des relativen Risikos einer Hospitalisierung in der Subgruppe der Männer (HR: 0,482; 95 % KI: 0,270 ; 0,862) als in der Subgruppe der Frauen (HR: 0,758; 95 % KI: 0,552 ; 1,041).

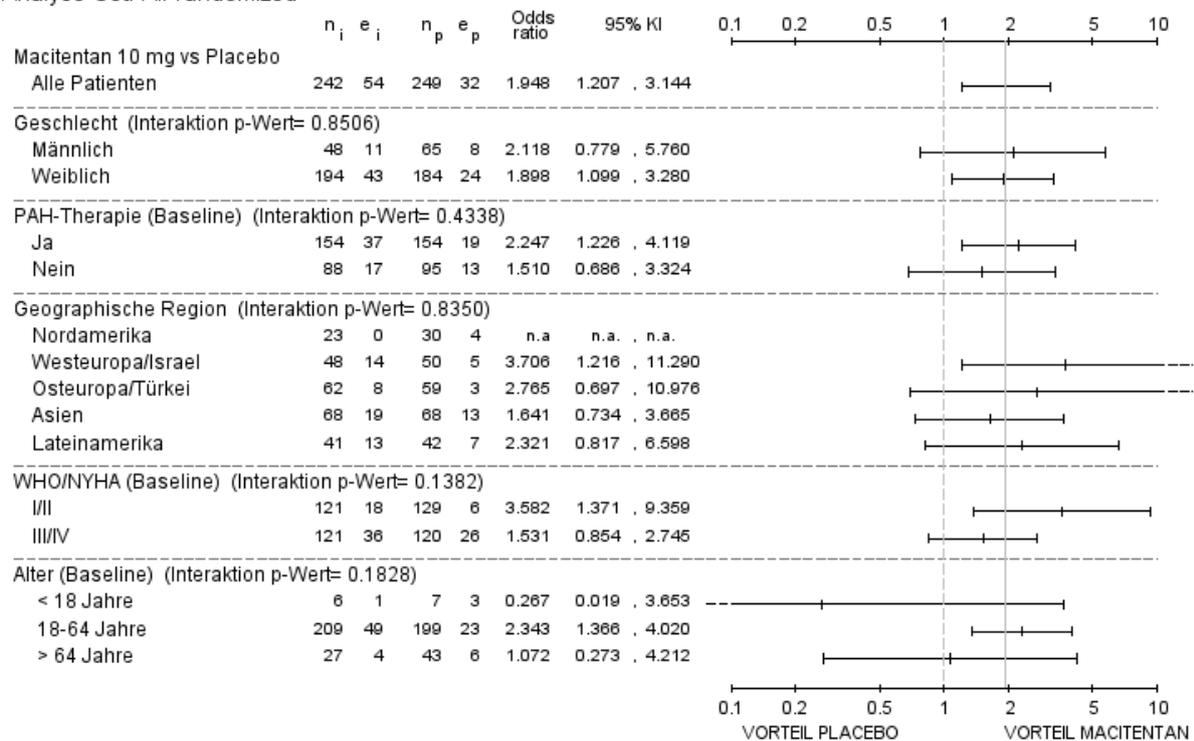
4.3.1.3.2.7 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 – RCT

Protokoll AC-055-302 GBA Dossier

Forest Plot für die Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse bei Monat 6 (OR und 95 % KI)

nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized



n_i = Anzahl Patienten Intervention mit Wert für WHO/NYHA-Klasse; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)

n_p = Anzahl Patienten Placebo mit Wert für WHO/NYHA-Klasse; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

n.a. = nicht auswertbar.

Abbildung 4-25: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6“ deuten die Ergebnisse der Interaktionstests auf Hinweise für eine Effektmodifikation in den Subgruppen Alter ($p = 0,1828$) und WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung ($p = 0,1382$) hin.

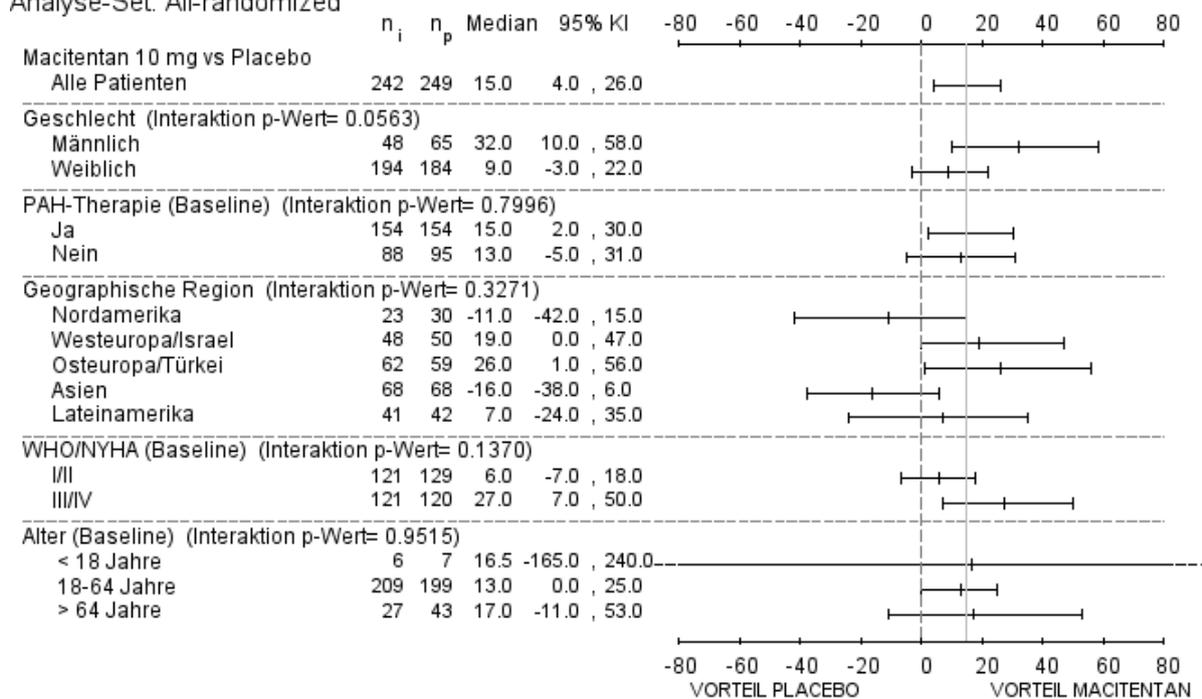
Im Gegensatz zu den Erwachsenen und den Senioren zeigen die Kinder und Jugendlichen eine Verringerung der Odds zur Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse gegenüber Placebo (OR: 0,267 bei Kindern und Jugendlichen gegenüber 2,343 bei den Erwachsenen und 1,072 bei den Senioren). Eine zuverlässige Aussage zur tatsächlichen Effektmodifikation ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten unter 18 Jahren jedoch nicht möglich. Zudem wäre – wie bereits auch zuvor bei den Endpunkten „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.3) und „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ (Abschnitt 4.3.1.3.2.4) – bei einer tatsächlich vorliegenden Effektmodifikation von einer Unterschätzung des Therapieeffektes in der Zielpopulation auszugehen.

4.3.1.3.2.8 Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 – RCT

Protokoll AC-055-302 GBA Dossier

Forest Plot für die Veränderung der 6MWD vom Basiswert zu Monat 6 (Median und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized



n_i = Anzahl Patienten Intervention; n_p = Anzahl Patienten Placebo

Abbildung 4-26: Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 (mit Imputation fehlender Werte) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 beschrieben zeichnen sich PAH-Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen I und II durch eine i. d. R. nur wenig beeinträchtigte körperliche Leistungsfähigkeit aus, was es ihnen erschwert, sich im 6-MWT weiter zu verbessern („Ceiling-Effekt“). Es ist daher eine zunehmend anerkannte Tatsache, dass die Verbesserung der 6-MWD möglicherweise kein geeignetes Instrument darstellt, um klinisch relevante Verbesserungen bei Patienten – insbesondere aber nicht nur – in den weniger fortgeschrittenen Stadien zu messen [71]. So verhinderte beispielweise der Einsatz von Bosentan in der EARLY-Studie die klinische Verschlechterung bei PAH-Patienten der WHO-/NYHA-

Klasse II, ohne jedoch gleichzeitig zu einer signifikanten Verbesserung der 6-MWD zu führen [82].

Die Interaktionstests zum Endpunkt „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6“ zeigen einen Hinweis auf Effektmodifikation in der Subgruppe WHO-/NYHA-Klasse (p = 0,1370). Wird die mittlere Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 adjustiert nach dem Wert der 6-MWD zum Zeitpunkt der Basiswertuntersuchung, so zeigen Patienten der WHO-/NYHA-Klassen I/II eine mittlere Veränderung der 6-MWD im Macitentan-Arm im Vergleich zu Placebo von 12 m (97,5 % KI: -8 ; 33 m; siehe Abbildung 4-27). Im Gegensatz dazu erreichen Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III/IV eine mittlere Verbesserung der 6-MWD gegenüber Placebo von 37 m (97,5 % KI: 5 ; 69 m). In beiden Fällen handelt es sich um eine signifikante Verbesserung der 6-MWD. Die beobachteten mittleren Veränderungen der 6-MWD von Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III/IV befinden sich zudem in einem Bereich (25–45m), wie er auch bereits in vorherigen PAH-Studien beobachtet wurde [83-87].

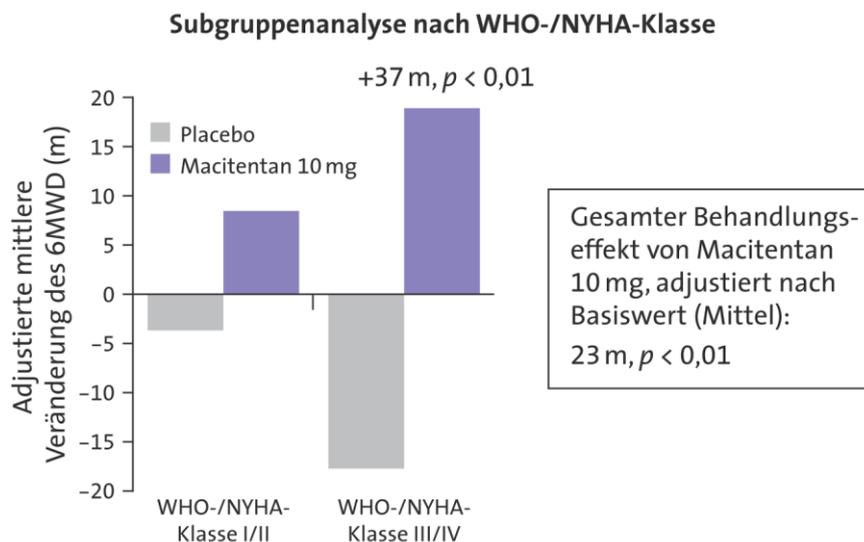


Abbildung 4-27: Adjustierte mittlere Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6, aufgeteilt nach WHO-/NYHA-Klassen

Gesamter Behandlungseffekt adjustiert nach dem Basiswert der 6-MWD mittels ANCOVA (Post-hoc-Analyse).

Erklärt werden könnten die Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen durch die bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 beschriebene Limitation des 6-MWT, dass sich PAH-Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen I und II durch ihre i. d. R. nur wenig beeinträchtigte körperliche Leistungsfähigkeit nicht in gleichem Maß im 6-MWT verbessern können wie Patienten in den Klassen III und IV („Ceiling-Effekt“). Es ist daher eine zunehmend anerkannte Tatsache, dass die Verbesserung der 6-MWD möglicherweise kein geeignetes Instrument darstellt, um klinisch relevante Verbesserungen bei Patienten in den weniger fortgeschrittenen Stadien zu messen [71]. So verhinderte beispielweise der Einsatz von Bosentan in der EARLY-Studie

die klinische Verschlechterung bei PAH-Patienten der WHO-/NYHA-Klasse II, ohne jedoch gleichzeitig zu einer signifikanten Verbesserung der 6-MWD zu führen [82].

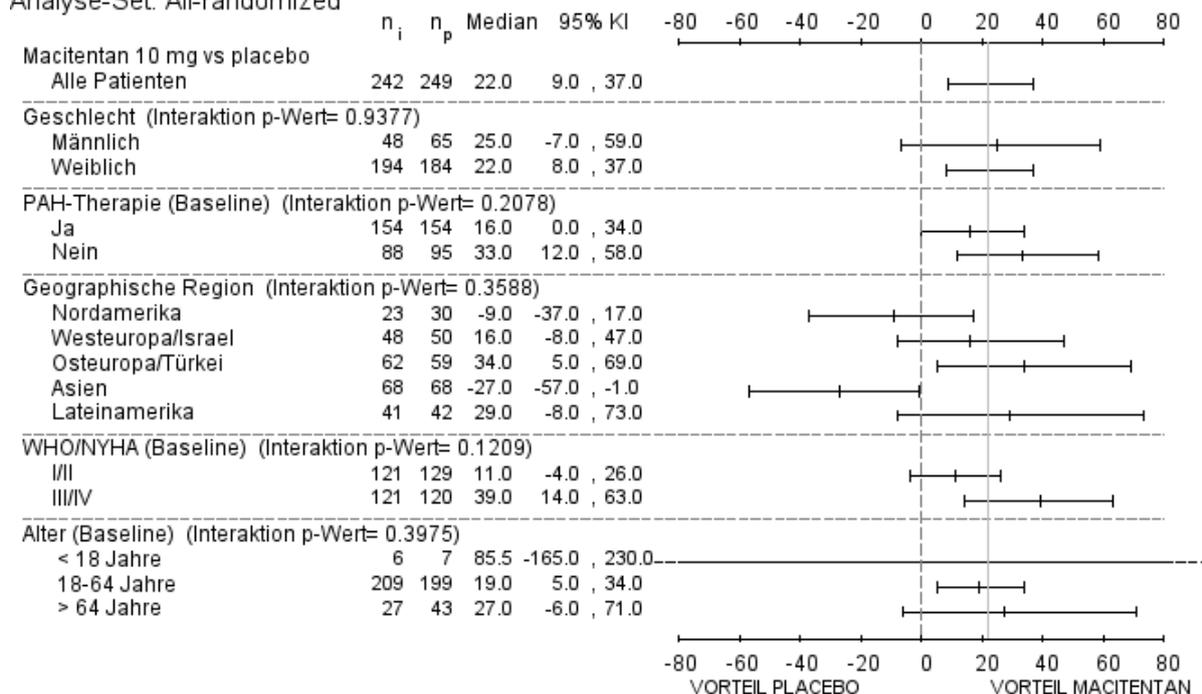
Neben der Subgruppe WHO-/NYHA-Klasse zeigte sich auch in der Subgruppe Geschlecht ein Hinweis für eine Interaktion ($p = 0,0563$), wobei Männer eine wesentlich größere mittlere Verbesserung der 6-MWD gegenüber Placebo zeigten als Frauen. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur Subgruppenanalyse nach 12 Monaten und zur Auswertung der Responder (Patienten mit einer 6-MWD ≥ 380 m), in denen kein Hinweis auf eine Effektmodifikation beobachtet wurde bzw. die Effektmodifikation einen gegenläufigen Trend zeigt, d. h. in denen Frauen besser abschneiden als Männer. Es ist daher offenbar nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.9 Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten – RCT

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Forest Plot für die Veränderung der 6MWD vom Basiswert zu Monat 12 (Median und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized



n_i = Anzahl Patienten Intervention; n_p = Anzahl Patienten Placebo

Abbildung 4-28: Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 12 (mit Imputation fehlender Werte) – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Die Darstellung der Subgruppenanalysen zum Zeitpunkt 6 Monate erfolgte bereits im vorherigen Abschnitt und wird daher in diesem Abschnitt nicht wiederholt. Die Subgruppenanalysen für alle Zeitpunkte über 12 Monate werden aufgrund der Anzahl fehlender Werte als nicht aussagekräftig angesehen und sind daher ebenfalls nicht dargestellt.

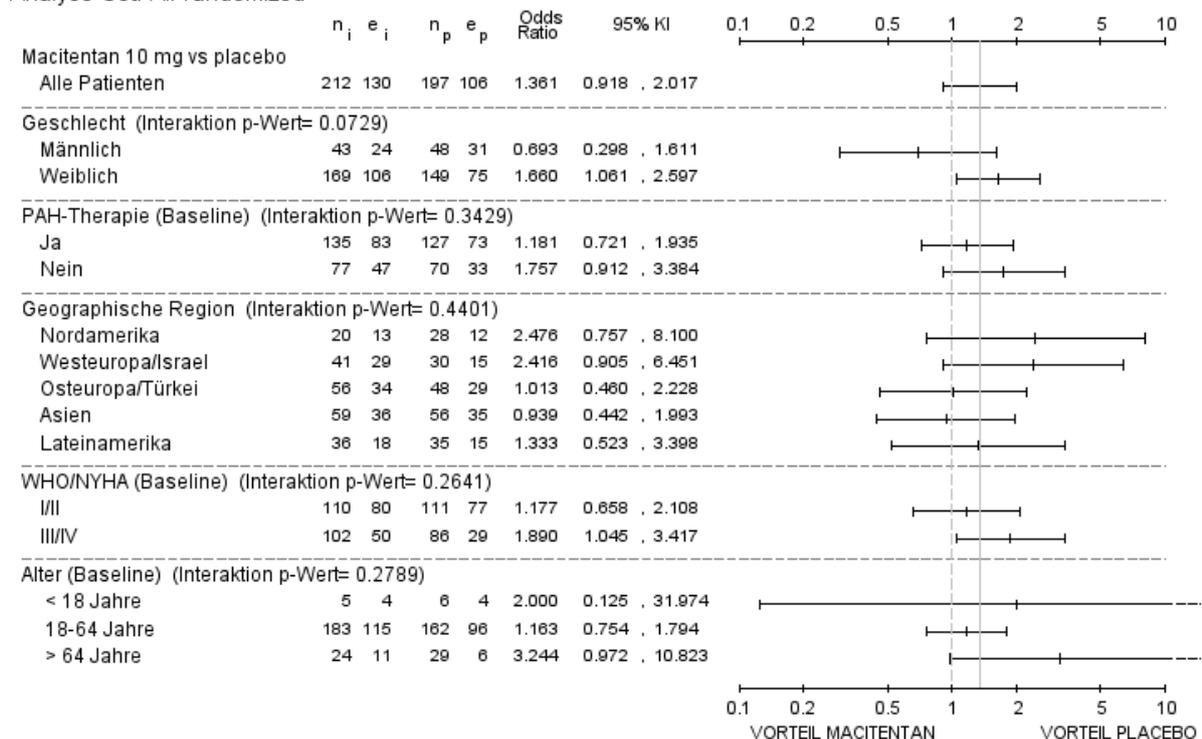
Wie auch bereits in den Subgruppenanalysen der Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6, zeigt sich auch in den Subgruppenanalysen der Veränderung zu Monat 12 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die WHO-/NYHA-Klasse (p-Wert Interaktionstest: 0,1209). Die Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV scheinen stärker von Macitentan zu profitieren als die Patienten in den Klassen I und II. Wie bereits im vorherigen Abschnitt ausgeführt, zeichnen sich Patienten in den leichteren Klassen I und II durch eine nur wenig beeinträchtigte körperliche Leistungsfähigkeit aus und können sich daher nicht im gleichen Maße verbessern wie Patienten in den schwereren Klassen III und IV. Die scheinbar verminderte Wirksamkeit von Macitentan in den WHO-/NYHA-Klassen I und II lässt sich daher durch diesen Ceiling-Effekt erklären.

4.3.1.3.2.10 Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichen oder erhalten – RCT

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Forest Plot des Anteils an Patienten, die zu Monat 6 eine 6MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten (Odds Ratio und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized



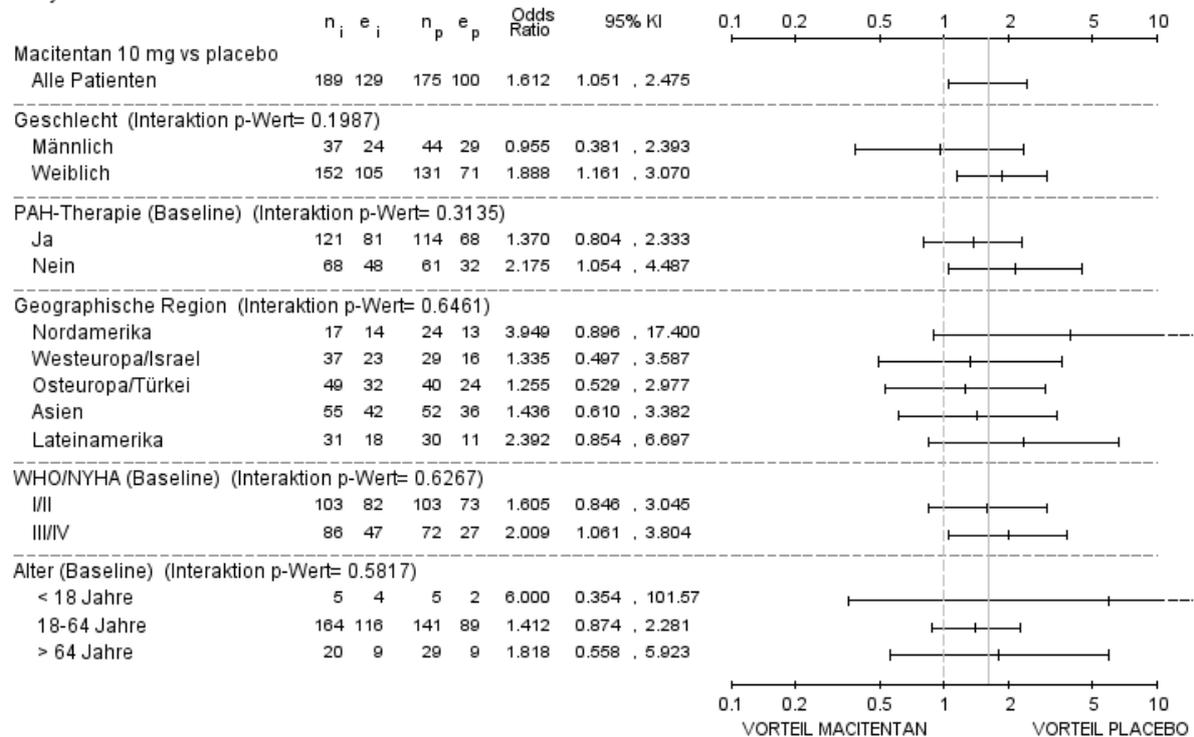
n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)

n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

Abbildung 4-29: Anteil an Patienten, die nach 6 Monaten eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Forest Plot des Anteils an Patienten, die zu Monat 12 eine 6MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten (Odds Ratio und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen
Analyse-Set: All-randomized



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)

n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

Abbildung 4-30: Anteil an Patienten, die nach 12 Monaten eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen für alle Zeitpunkte über 12 Monate werden aufgrund der Anzahl fehlender Werte als nicht aussagekräftig angesehen und sind daher nicht dargestellt. Eine Imputation wurde analog zur Analyse der Gesamtpopulation nicht vorgenommen.

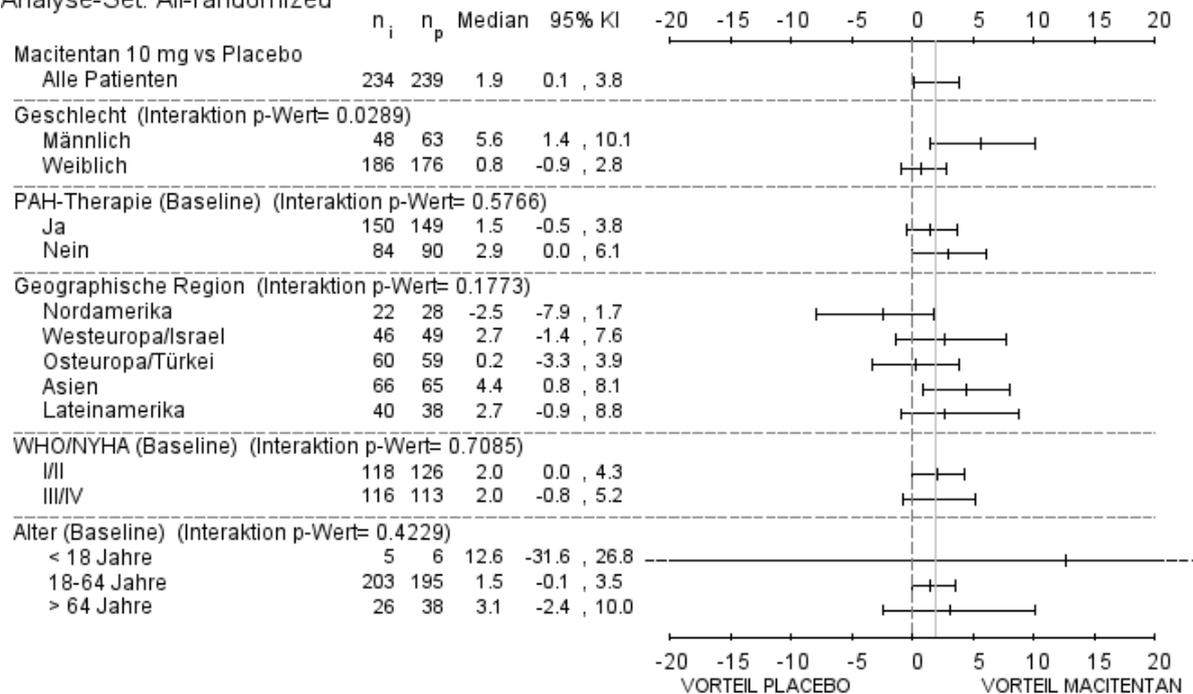
Sowohl in der Auswertung des Anteils der Patienten, die nach 6 Monaten eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten, als auch in der Auswertung nach 12 Monaten deuten die Ergebnisse der Interaktionstests in der Subgruppe Geschlecht auf eine Effektmodifikation (p-Wert Interaktionstest Monat 6: 0,0729; p-Wert Interaktionstest Monat 12: 0,1987). Zu beiden Auswertungszeitpunkten erfüllen hierbei signifikant mehr Frauen in der Macitentan-Gruppe das Responder-Kriterium als in der Placebo-Gruppe. In der Subgruppe der Männer ist hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten. Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.2.8 ausgeführt ist jedoch nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.11 Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36) – RCT

Protokoll AC-055-302 GBA Dossier

Forest Plot für die Veränderung des SF-36 (MCS) vom Basiswert zu Monat 6 (Median und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized

 n_i = Anzahl Patienten Intervention; n_p = Anzahl Patienten Placebo

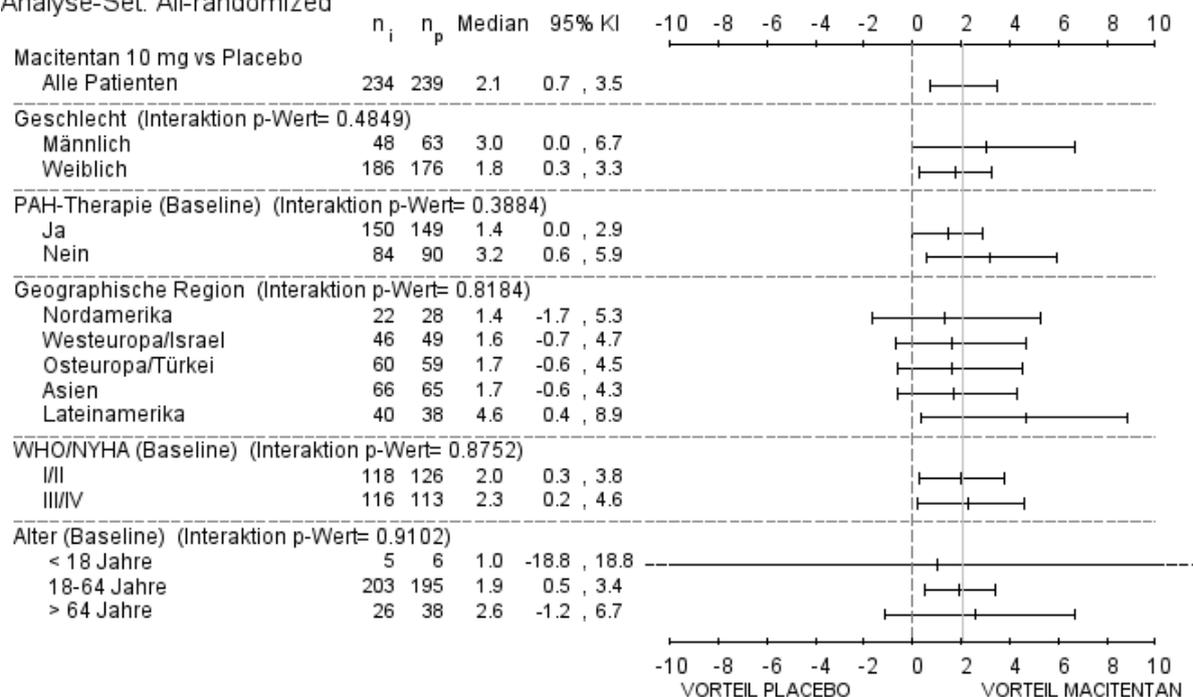
MCS = psychische Summenskala.

Abbildung 4-31: Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36, psychische Summenskala) – Forest-Plot der Subgruppenanalyse

Protokoll AC-055-302 GBA Dossier

Forest Plot für die Veränderung des SF-36 (PCS) vom Basiswert zu Monat 6 (Median und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-randomized



n_i = Anzahl Patienten Intervention; n_p = Anzahl Patienten Placebo
 PCS = körperliche Summenskala.

Abbildung 4-32: Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36, körperliche Summenskala) – Forest-Plot der Subgruppenanalyse

Die Subgruppenauswertung für den Endpunkt Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36-Fragebogens, wurde anhand der körperlichen und psychischen Summenskala des Fragebogens durchgeführt.

Innerhalb der körperlichen Summenskala ergaben sich hierbei keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

In der psychischen Summenskala des SF-36 zeigen die Ergebnisse des Interaktionstests einen Beleg ($p = 0,0289$) für eine Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht. Hierbei berichten die männlichen Patienten zu Monat 6 eine stärkere Verbesserung der psychischen Komponente im Vergleich zu Placebo als die weiblichen Patienten (mediane Veränderung: 5,6 bei den Männern gegenüber 0,8 bei den Frauen).

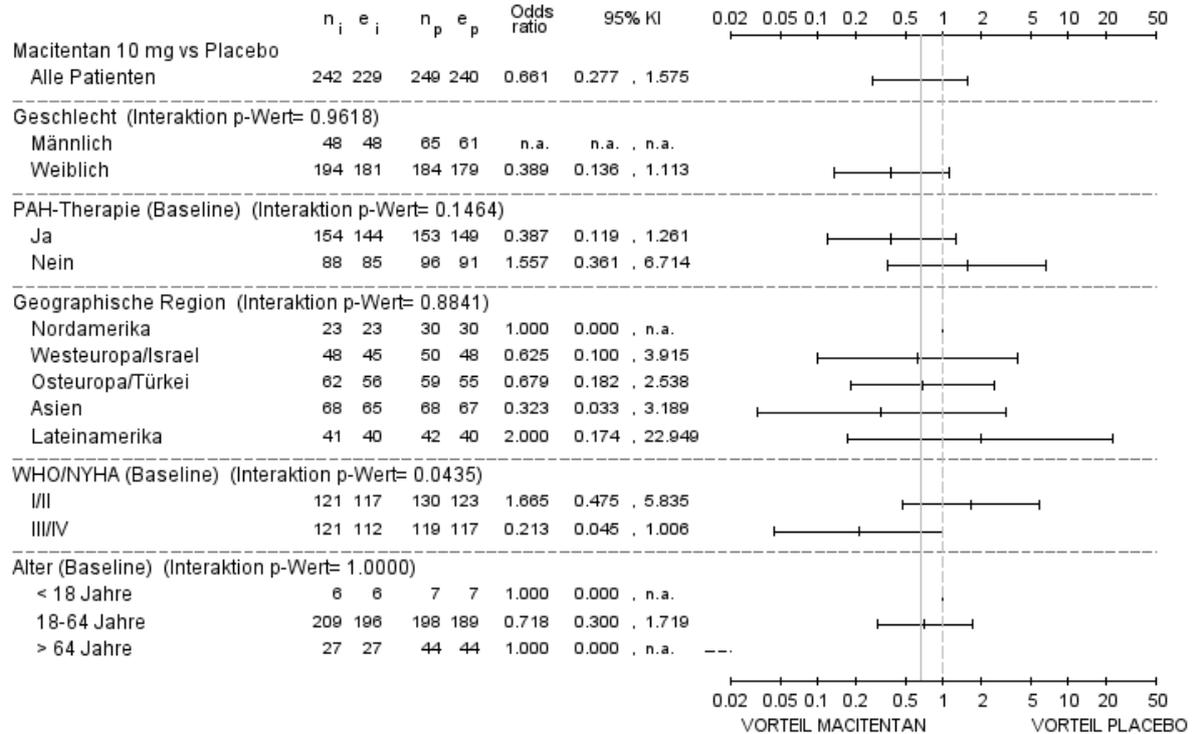
Ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p = 0,1773$) ergibt sich zudem für die psychische Summenskala in der Subgruppe geographische Region, nach der die Auswirkungen von Macitentan auf die psychische Lebensqualität bei Patienten aus Nordamerika gegenüber Patienten aus anderen Regionen vermindert zu sein scheint. Auch hier lässt sich nicht ausschließen, dass es sich um ein Artefakt aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, die aus dieser Region an der Studie teilgenommen hatten, handelt.

4.3.1.3.2.12 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (OR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analysis-Set: All-treated



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)

n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

n.a. = nicht auswertbar

Abbildung 4-33: Unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalyse

Die Auswertung der Subgruppenanalysen des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ergibt für die Subgruppe WHO-/NYHA-Klasse am Basiswert einen Beleg ($p = 0,0435$) und für die Subgruppe PAH-Therapie am Basiswert ($p = 0,1464$) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Hierbei traten in der Subgruppe der Patienten mit PAH-Hintergrundtherapie tendenziell weniger unerwünschte Ereignisse auf als in der Subgruppe der Patienten ohne Hintergrundtherapie. Weiterhin zeigen auch Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV weniger unerwünschte Ereignisse als Patienten in den leichteren Klassen.

In keiner der genannten Subgruppen wird jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet, sodass nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation auszugehen ist.

Aus statistischer Sicht ist zudem anzumerken, dass in einer Situation, in der bei nahezu allen Patienten ein unerwünschtes Ereignis registriert wurde, bereits geringe Variationen der Ereigniszahlen in den einzelnen Subgruppen einen großen Einfluss auf die Effektschätzer und die zugehörigen Konfidenzintervalle haben.

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (OR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-treated

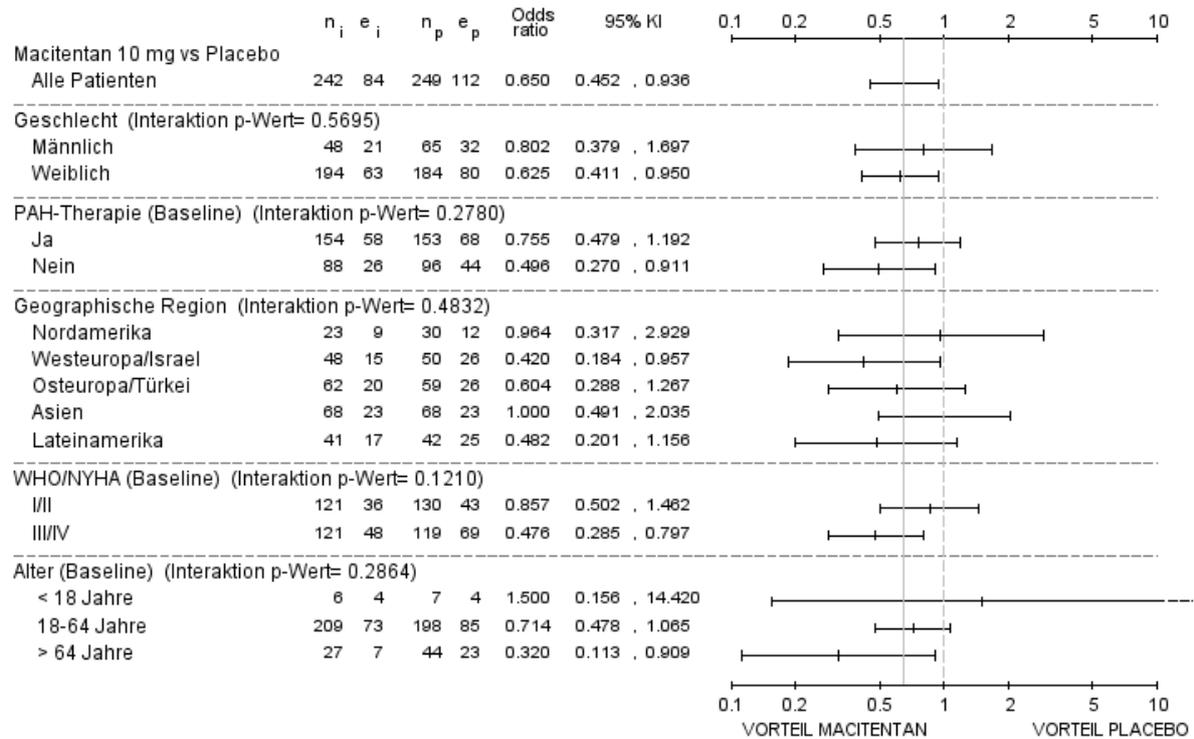
 n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention) n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

Abbildung 4-34: Schwere unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalyse

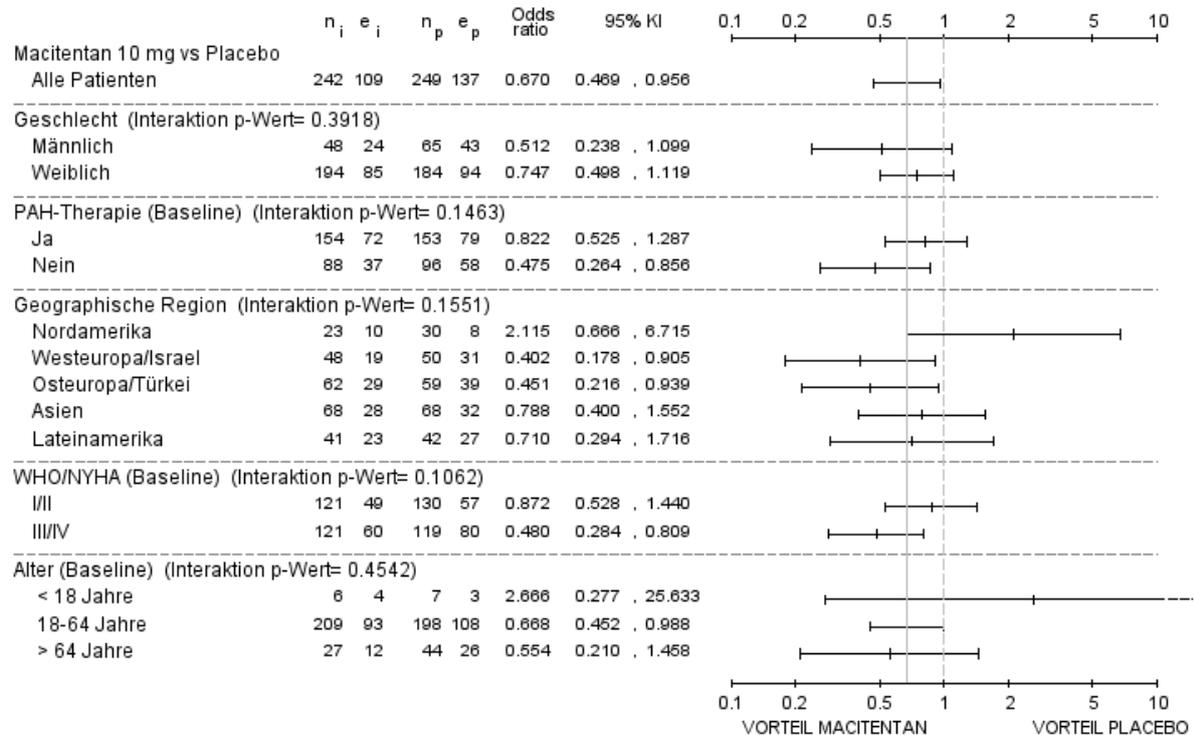
Ebenso wie in der Betrachtung aller unerwünschten Ereignisse ist auch in der Analyse der schweren unerwünschten Ereignisse eine mögliche Effektmodifikation in der Subgruppe WHO-/NYHA-Klasse am Basiswert zu beobachten. Im Gegensatz zu allen unerwünschten Ereignissen ist hier jedoch lediglich von einem Hinweis auf Effektmodifikation ($p = 0,1210$) auszugehen.

Die Odds Ratio bei Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV war hierbei niedriger als bei Patienten in den Klassen I und II (0,476 gegenüber 0,857). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in der Subgruppe der Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III-IV signifikant (OR: 0,476; 95 % KI: 0,285 ; 0,797).

4.3.1.3.2.13 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (OR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen
Analyse-set: All-treated



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
 n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

Abbildung 4-35: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Forest-Plot der Subgruppenanalyse

In der Analyse des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse weisen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse Hinweise auf Effektmodifikation in den Subgruppen geographische Region ($p = 0,1551$), WHO-/NYHA-Klasse am Basiswert ($p = 0,1062$) und PAH-Therapie am Basiswert ($p = 0,1463$) aus.

In der Subgruppe, die aufgrund der geographischen Region der Patienten zustande kam, ist zu beobachten, dass bei Patienten in Europa (West und Ost) weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Macitentan-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe auftraten als bei Patienten in Asien oder Lateinamerika und Nordamerika. Auffallend sind auch hier wieder die von den übrigen Subgruppen stärker abweichenden Beobachtungen in der Nordamerika-Subgruppe, die jedoch, wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 ausgeführt, möglicherweise als Artefakt aufgrund der geringen Patientenzahl zu bewerten sind.

Ebenso wie bereits bei der Gesamtzahl aller unerwünschten Ereignisse und den schweren unerwünschten Ereignissen lässt sich auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen eine geringere Odds Ratio bei Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV gegenüber den Klassen I und II beobachten. Bei den Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen

III und IV handelt es sich um eine statistisch signifikante Verringerung der Odds des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR: 0,480; 95 % KI: 0,284 ; 0,809).

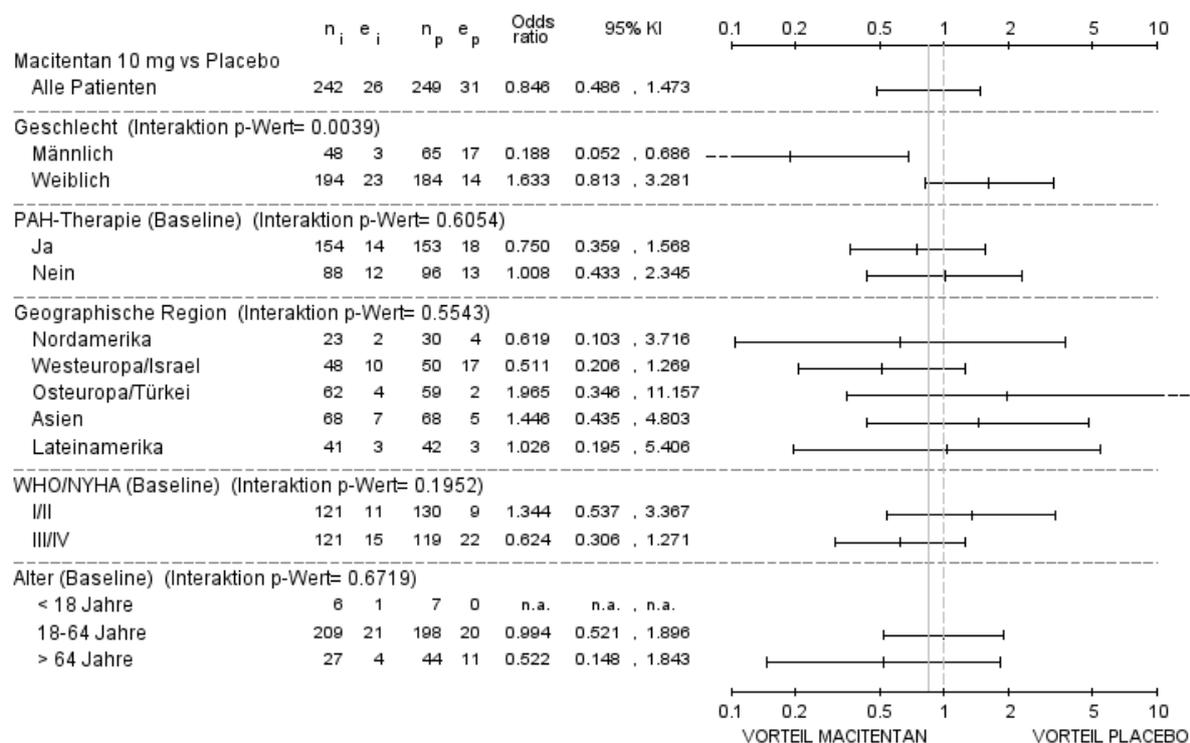
In der Subgruppe der Patienten mit/ohne PAH-Therapie zum Zeitpunkt der Basiswert-erhebung scheinen die Odds für das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses bei Patienten ohne Hintergrundtherapie verhältnismäßig niedriger zu sein als bei Patienten mit Hintergrundtherapie. Bei den Patienten ohne Hintergrundtherapie handelt es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied (OR: 0,475; 95 % KI: 0,264 ; 0,856).

4.3.1.3.2.14 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – RCT

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (OR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-treated



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)

n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

n.a. = nicht auswertbar

Abbildung 4-36: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – Forest-Plot der Subgruppenanalyse

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ lässt der Interaktionstest für die Subgruppe Geschlecht auf einen Beleg für eine Effektmodifikation schließen ($p = 0,0039$). Im Macitentan-Arm traten hierbei in der männlichen Subgruppe wesentlich weniger Therapieabbrüche auf als in der weiblichen Subgruppe. Eine wissenschaftliche Rationale erschließt sich hierzu nicht, aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich um ein Artefakt aufgrund der niedrigeren Fallzahl in der Subgruppe der Männer.

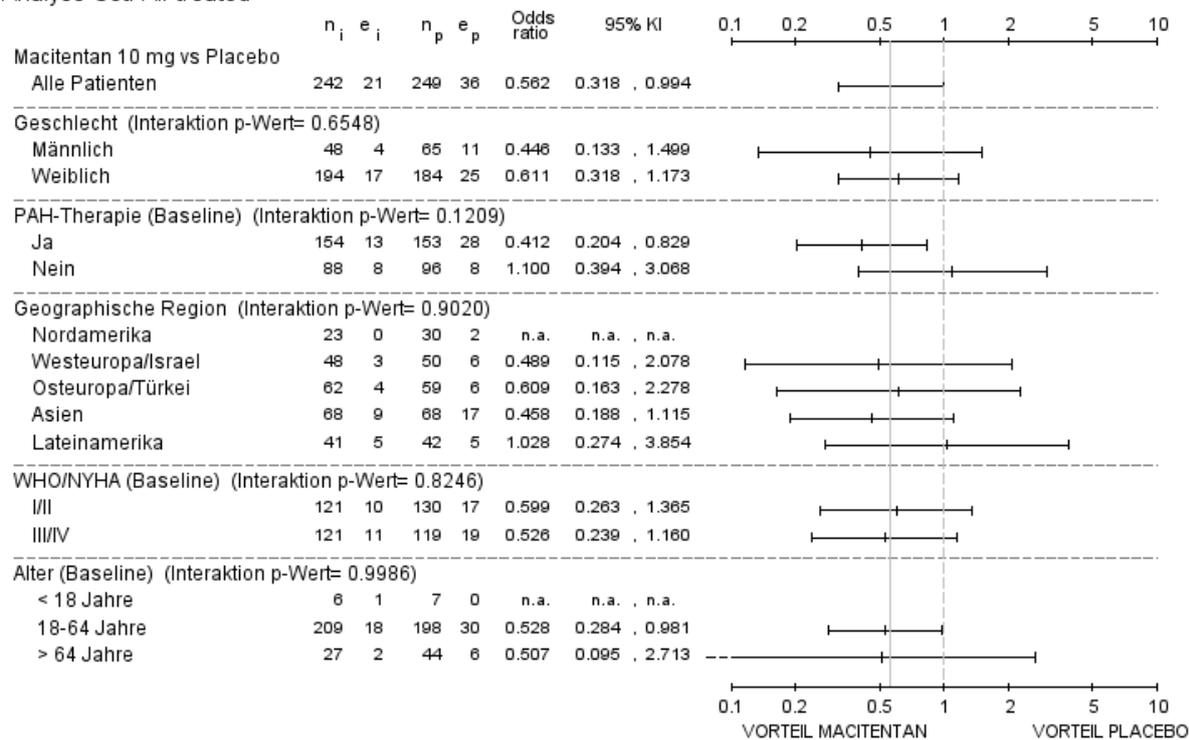
Auf einen Hinweis für eine Effektmodifikation lässt der Interaktionstest in der Subgruppe nach WHO-/NYHA-Klassen am Basiswert schließen ($p = 0,1952$). Hier traten in der Placebo-Gruppe bei den Patienten in den Klassen III und IV verhältnismäßig häufiger unerwünschte Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten, als in den Klassen I und II (OR (WHO-/NYHA-Klasse I/II): 1,344; OR (WHO-/NYHA-Klasse III/IV): 0,624). In beiden Fällen handelt es sich jedoch nicht um statistisch signifikante Unterschiede.

4.3.1.3.2.15 Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse – RCT

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit mindestens einem leber-assoziierten AE (OR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-treated



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)

n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

n.a. = nicht auswertbar

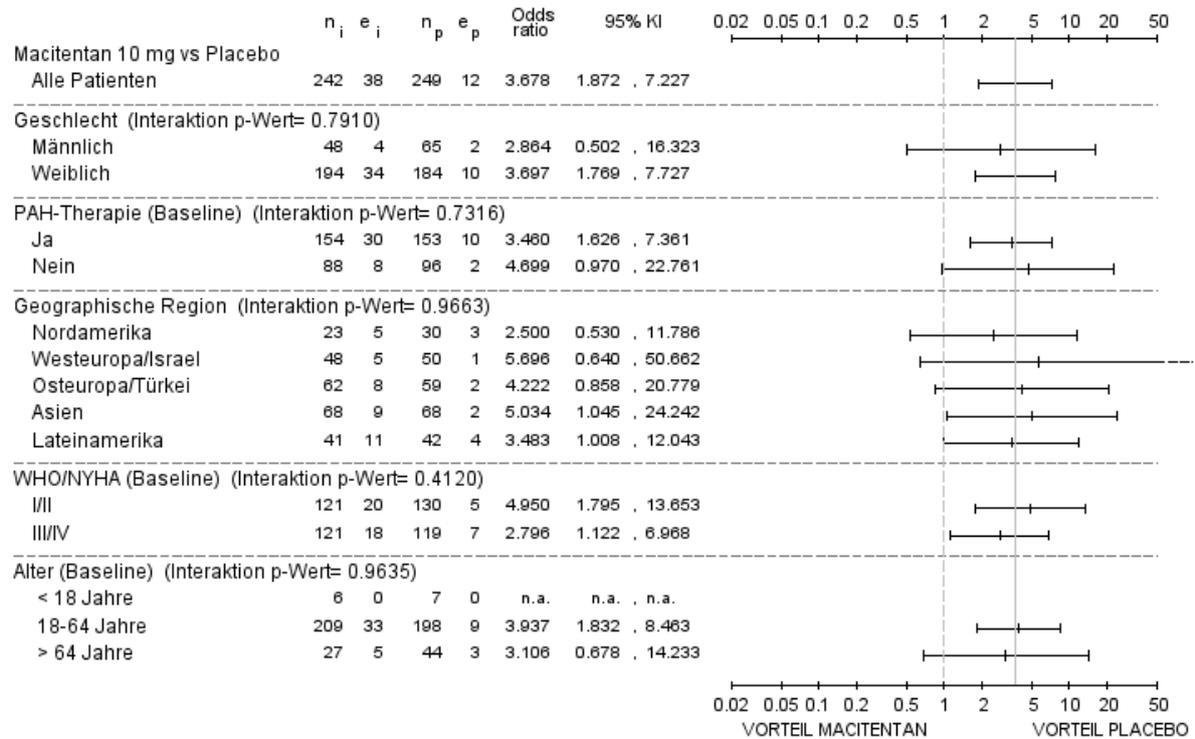
Abbildung 4-37: Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Leberstörung assoziiert sind – Forest-Plot der Subgruppenanalyse

Bei der Betrachtung leberassoziiertes unerwünschter Ereignisse wurde ein Hinweis auf Effektmodifikation in der Subgruppe nach PAH-Therapie am Basiswert beobachtet ($p = 0,1209$). Hierbei zeigten die Macitentan-behandelten Patienten mit Hintergrundtherapie zum Zeitpunkt der Basiswernerhebung etwa gleiche Odds für das Auftreten eines solchen unerwünschten Ereignisses wie die Placebo-Patienten, während bei Patienten ohne Hintergrundtherapie die Odds in der Macitentan-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant niedriger waren (OR: 0,412; 95 % KI: 0,204 ; 0,829).

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit mindestens einem hämoglobin-assoziierten AE (OR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-treated



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
 n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)
 n.a. = nicht auswertbar

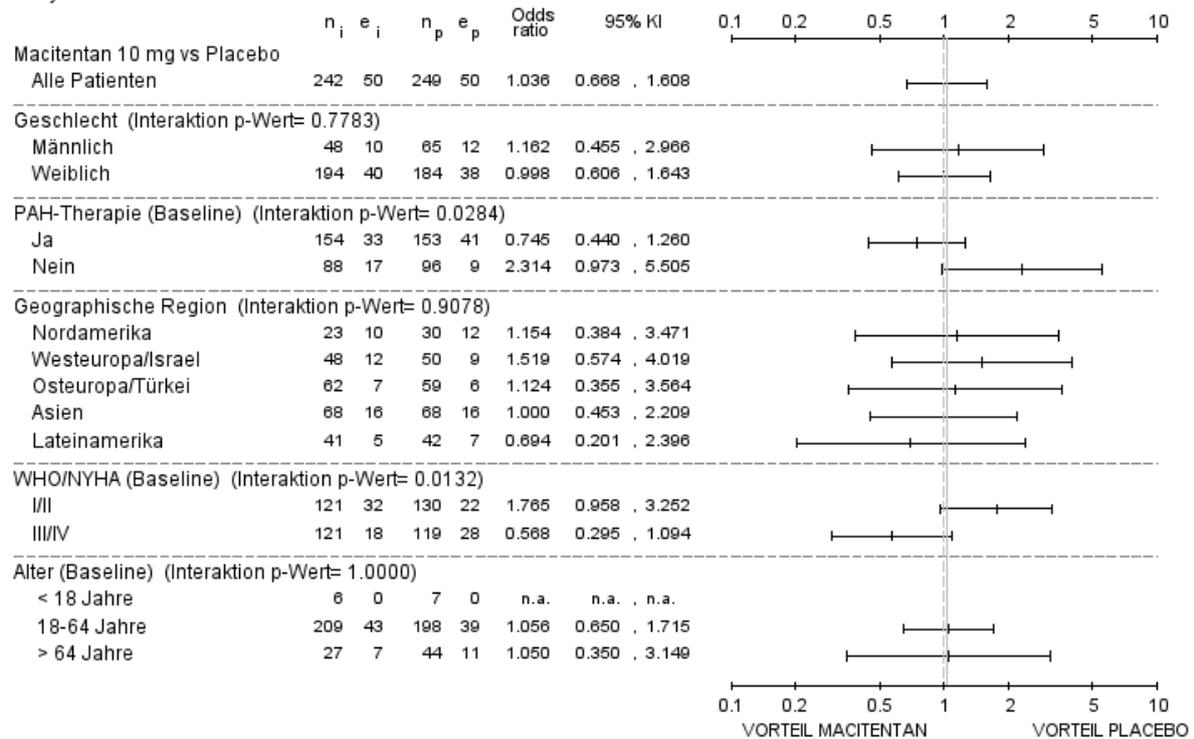
Abbildung 4-38: Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Verringerung des Hämoglobins assoziiert sind – Forest-Plot der Subgruppenanalyse

Es wurden weder Hinweise noch Belege für eine mögliche Effektmodifikation in der Analyse hämoglobinassoziierter unerwünschter Ereignisse festgestellt.

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit mindestens einem ödem-assoziierten AE (OR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-treated

 n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention) n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)

n.a. = nicht auswertbar

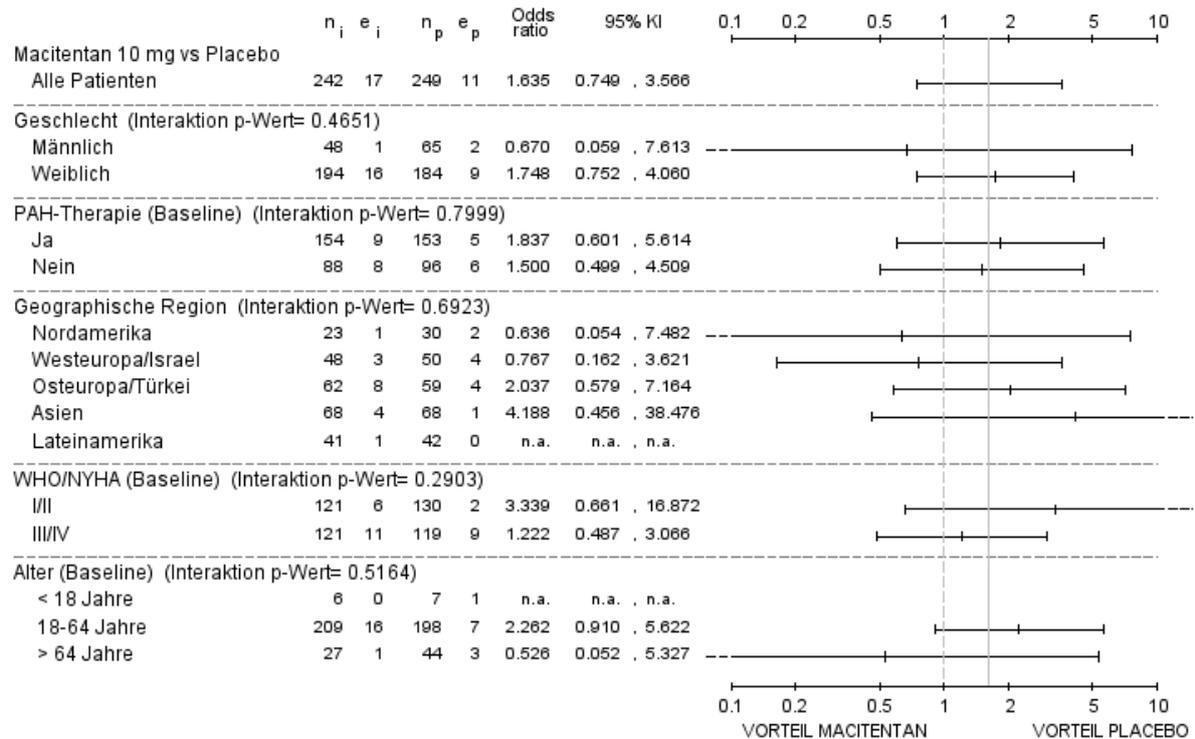
Abbildung 4-39: Unerwünschte Ereignisse, die mit Ödemen assoziiert sind – Forest-Plot der Subgruppenanalyse

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu unerwünschten Ereignissen, die mit Ödemen assoziiert sind, ergeben Belege für eine Effektmodifikation in den Subgruppen Hintergrundtherapie ($p = 0,0284$) und WHO-/NYHA-Klasse am Basiswert ($p = 0,0132$). In keiner der analysierten Subgruppen ist ein signifikanter Unterschied festzustellen, sodass nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation auszugehen ist.

Protokoll AC-055-302 G-BA Dossier

Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit mindestens einem hypotonie-assoziierten AE (OR und 95 % KI) nach Erkrankung am Basiswert und demographischen Charakteristika - Subgruppenanalysen

Analyse-Set: All-treated



n_i = Anzahl Patienten Intervention; e_i = Anzahl Patienten mit Ereignis (Intervention)
 n_p = Anzahl Patienten Placebo; e_p = Anzahl Patienten mit Ereignis (Placebo)
 n.a. = nicht auswertbar

Abbildung 4-40: Unerwünschte Ereignisse, die mit Hypotonie assoziiert sind – Forest-Plot der Subgruppenanalysen

Es wurden weder Hinweise noch Belege für eine Interaktion beim Auftreten hypotonie-assoziierten unerwünschter Ereignisse festgestellt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.1.1.1 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Analyse des primären Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ in der SERAPHIN-Studie zeigte eine statistisch signifikante und darüber hinaus klinisch relevante Verminderung des Risikos des Auftretens eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses während der Behandlungsphase. Die Hazard Ratio gegenüber Placebo betrug hierbei 0,547 (97,5 % KI: 0,392 ; 0,762; $p < 0,0001$). Dieser durch Macitentan erzielte Behandlungseffekt entspricht einer Reduktion des relativen Risikos um 45 % über eine mediane Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren. Die 10-mg-Macitentan-Dosierung erreichte somit die in der Studie präspezifizierten Signifikanz-Kriterien für ein „beweiskräftiges“ (d. h. statistisch hoch signifikantes) Studienergebnis.

Der Behandlungseffekt durch Macitentan stellte sich früh ein und wurde über die gesamte Behandlungsdauer aufrechterhalten (vgl. Abbildung 4-5).

Die statistische Analyse der Gesamtraten im Behandlungszeitraum zeigt ein zur Ereigniszeitanalyse konsistentes Ergebnis, auch wenn dieses aufgrund der Nichtberücksichtigung der Zeit-Komponente als potentiell hoch verzerrt angesehen werden muss. So wurde das relative Risiko für das Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses durch 10 mg Macitentan um 32 % (RR: 0,68; 95 % KI: 0,53 ; 0,86; $p = 0,0009$) reduziert.

Das häufigste Einzelereignis des kombinierten Endpunktes „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ war in beiden Gruppen das Morbiditätsereignis „Andere Verschlechterung der PAH“ (Macitentan: 24,4 %, Placebo: 37,2 %). Macitentan führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des relativen Risikos für die Verschlechterung der PAH von 34 % (RR: 0,66; 95 % KI: 0,49 ; 0,87, $p = 0,0025$), das hohe Verzerrungspotential in der Analyse der Gesamtraten ist jedoch auch hier zu beachten.

Da sich Patienten mit PAH in der Regel zunächst klinisch verschlechtern, bevor sie versterben (plötzlicher Herztod ist bei PAH selten) und somit in SERAPHIN aus der Behandlungsphase ausschieden, damit eine adäquate Therapieänderung vorgenommen werden konnte, traten Todesfälle (jeglicher Ursache) in der Analyse des primären Endpunktes weniger häufig auf als das Ereignis „Verschlechterung der PAH“ (Macitentan: 6,6 %, Placebo: 6,8 %), sodass in die Mortalitätsanalyse nur wenige Ereignisse einfließen konnten. Ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo konnte möglicherweise aus diesem Grund nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der primären Analyse zum Endpunkt „Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ werden gestützt durch die durchgeführten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen; es zeigten sich keine Hinweise auf Effektmodifikation.

Im Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH“ konnte in der Ereigniszeitanalyse ebenfalls eine statistisch signifikante Verringerung des relativen Risikos gegenüber Placebo von 50 % nachgewiesen werden. Die entsprechende Hazard Ratio betrug 0,500 (97,5 % KI: 0,335 ; 0,747; $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse der Analyse der Gesamtraten im Untersuchungszeitraum waren konsistent zu den Ergebnissen der Ereigniszeitanalyse (bei hohem Verzerrungspotential der Gesamtraten-Analyse). Insgesamt traten in der Macitentan-Gruppe 7 Todesfälle und 49 Hospitalisierungen auf, während 14 Todesfälle und 82 Hospitalisierungen wegen PAH in der Placebo-Gruppe gezählt wurden (RR: 0,61; 95 % KI: 0,44 ; 0,84; $p = 0,0016$). Ebenso zeigt sich auch in der Betrachtung der Gesamtraten der Einzelkomponenten eine Reduktion des relativen Risikos gegenüber Placebo von 48 % für Todesfälle wegen PAH (RR: 0,52; 95 % KI: 0,18 ; 1,25; $p = 0,1809$) und von 38 % für Hospitalisierungen wegen PAH (RR: 0,62; 95 % KI: 0,44 ; 0,85; $p = 0,0021$).

Das Risiko des Auftretens eines Todesfalles jeglicher Ursache wurde durch Macitentan in beiden Untersuchungszeiträumen um 36 % (bis EOT) bzw. 23 % (bis EOS) reduziert; hierbei handelte es sich jedoch nicht um statistisch signifikante Unterschiede (HR (EOT): 0,638; 97,5 % KI: 0,287 ; 1,418; $p = 0,2037$, HR (EOS): 0,771; 97,5 % KI: 0,464 ; 1,282; $p = 0,2509$).

Die Analysen der Gesamtraten in den jeweiligen Untersuchungszeiträumen zeigten zur Ereigniszeitanalyse konsistente Ergebnisse. Auch hier ist jedoch das hohe Verzerrungspotential durch die Nichtberücksichtigung der Zeit-Komponente zu beachten.

Die Wirksamkeit von Macitentan in Bezug auf die Verhinderung von Todesfällen jeglicher Ursache scheint in der SERAPHIN-Studie bei Patienten, die keine PAH-Hintergrundtherapie erhielten, noch ausgeprägter zu sein als bei Patienten mit Hintergrundtherapie.

In der Analyse der „Zeit bis zur ersten Hospitalisierungen wegen PAH“ zeigte sich im Macitentan-Arm eine deutliche, d. h. klinisch relevante, Reduktion des relativen Risikos einer Hospitalisierung wegen PAH gegenüber Placebo um 51,6 % (HR: 0,484; 95 % KI: 0,337 ; 0,697; $p < 0,0001$).

Die mittlere jährliche PAH-bedingte Hospitalisierungsrate pro 100 Patientenjahre betrug im Macitentan-Arm 11,1 (95 % KI: 8,5 ; 14,5). Demgegenüber steht eine mittlere jährliche Rate von 22,1 (95 % KI: 18,0 ; 27,1) in der Placebo-Gruppe. Die Behandlungseffektrate gegenüber Placebo beträgt entsprechend 0,502 (95 % KI: 0,359 ; 0,704; $p < 0,0001$) und ist somit statistisch signifikant niedriger. In konsistenter Weise führte Macitentan auch zu einer Verringerung der mittleren Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt wegen PAH (Behandlungseffektrate: 0,477; 95 % KI: 0,285 ; 0,669; $p < 0,0001$).

Eine ähnliche Reduktion der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung sowie der Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen wegen PAH wie sie im Zusammenhang mit Macitentan beobachtet wurde, wurde bisher mit keinem zugelassenen PAH-Arzneimittel nachgewiesen.

Ebenso wie das Risiko für PAH-bedingte Hospitalisierungen war auch das relative Risiko des Auftretens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache deutlich verringert (HR: 0,677; 95 % KI: 0,514 ; 0,891; p = 0,0051).

Die mittlere jährliche Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache pro 100 Patientejahre sowie die Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache wurde durch die Anwendung von Macitentan verringert. Der Behandlungseffekt erreichte in beiden Endpunktkomponenten statistische Signifikanz (Behandlungseffektrate: 0,669; 95 % KI: 0,533 ; 0,838; p = 0,0005, Behandlungseffektrate: 0,690; 95 % KI: 0,454 ; 0,926; p < 0,0001).

Der Vergleich mit dem relativen Risiko für das Auftreten einer nicht PAH-bedingten Hospitalisierung zeigt darüber hinaus, dass die Reduktion des Risikos einer Hospitalisierung jeglicher Ursache im Wesentlichen durch die PAH-bedingten Hospitalisierungen getrieben wird.

Eine Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse gegenüber dem Basiswert wurde zu Monat 6 bei 22,3 % in der 10-mg-Macitentan-Gruppe und bei 12,9 % in der Placebo-Gruppe beobachtet. Dies entspricht einer um 74 % höheren Wahrscheinlichkeit der Verbesserung in der Macitentan-Gruppe im Vergleich zu Placebo (RR: 1,74; 97,5 % KI: 1,10 ; 2,74).

Die mittlere Veränderung der 6-MWD²⁰ im Vergleich zu Placebo betrug im Macitentan-Arm $22,8 \pm 8,3$ m (97,5 % KI: 4,0 ; 41,5 m; p < 0,01). Eine *Repeated measures*-Analyse der Ergebnisse des 6-MWD zu allen gemessenen Zeitpunkten sowie die Analyse des Anteils der Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten, konnte zeigen, dass der Behandlungseffekt auf die 6-MWD durch Macitentan über einen längeren Zeitraum erhalten blieb.

Zwischen den mildereren Ausprägungen der PAH, den WHO-/NYHA-Klassen I und II und den schweren Klassen III und IV besteht darüber hinaus ein ausgeprägter Unterschied in der Verbesserung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6, der jedoch durch den Ceiling-Effekt erklärbar ist und auch bereits in früheren PAH-Studien beobachtet wurde [83-87]. Während die adjustierte Veränderung in den WHO-/NYHA-Klassen I/II 12 m (97,5 % KI: -8 ; 33 m) betrug, erreichten Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III/IV eine Verbesserung von 37 m (97,5 % KI: 5 ; 69 m). In konsistenter Weise konnte auch ein Hinweis auf Effektmodifikation in dieser Subgruppe beobachtet werden.

Es wurde zudem eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Anwendung von Macitentan erreicht, erkennbar an der statistisch signifikanten mittleren Veränderung sämtlicher Domänen des SF-36-Fragebogens (mit Ausnahme der Domäne der

²⁰ Adjustiert nach 6-MWD zum Basiswert.

allgemeinen Gesundheitswahrnehmung) vom Basiswert zu Monat 6 im Macitentan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Der Behandlungseffekt im Vergleich zu Placebo betrug im Mittel 3,0 (97,5 % KI: 1,3 ; 4,7) in der körperlichen Summenskala und 3,4 (97,5 % KI: 0,9 ; 5,9) in der psychischen Summenskala (jeweils normierter Wert). Diese Ergebnisse werden bestätigt durch die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der SF-36-Summscores um mindestens 5 Punkte, ein Wert, der generell als klinisch relevant angesehen wird [73]. Gegenüber Placebo führte Macitentan zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einer Verschlechterung der körperlichen Summenskala um mehr als 5 Punkte (HR: 0,65; 95 % KI: 0,50 ; 0,85; p = 0,001). Das Risiko zur Verschlechterung der psychischen Summenskala um mehr als 5 Punkte wurde um 21 % gesenkt (HR: 0,79; 95 % KI: 0,61 ; 1,01; p = 0,053).

Macitentan wurde in der SERAPHIN-Studie gut vertragen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in der Macitentan-Gruppe ähnlich hoch wie in der Placebo-Gruppe (94,6 % gegenüber 96,4 %), trotz insgesamt längerer medianer Behandlungsdauer im Macitentan-Arm. Es zeigten sich zudem statistisch signifikante Verringerungen des relativen Risikos für schwere AEs (RR: 0,77; 95 % KI: 0,61 ; 0,99; p = 0,0215) und SAEs (RR: 0,82; 95 % KI: 0,68 ; 0,99; p = 0,0303) sowie eine tendenzielle Verringerung des relativen Risikos für AEs, die zum Therapieabbruch führten (RR: 0,86; 95 % KI: 0,50 ; 1,43; p = 0,5759). Der Großteil der aufgetretenen AEs war dem bevorzugten Term „Pulmonal arterielle Hypertonie“, d. h. der Verschlechterung der zugrunde liegenden PAH, zuzurechnen und stand nicht in ursächlicher Beziehung mit der Studienmedikation.

In der Gesamtbetrachtung der AESI zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm. In der Betrachtung der AESI im Zusammenhang mit Leberfunktionsstörungen und abnormer Leberfunktion zeigte sich in der Macitentan-Gruppe dagegen eine tendenzielle Verringerung des relativen Risikos gegenüber Placebo von 40 %. Dieser positive Befund zur hepatischen Sicherheit wird weiter gestützt durch den Vergleich der präspezifizierten Abweichungen im Leberfunktionstest, die eine vergleichbare Inzidenz von ALT- oder AST-Erhöhungen $> 3 \times \text{ULN}$ bzw. $> 8 \times \text{ULN}$ zwischen der Macitentan- und der Placebo-Gruppe zeigen.

Im Vergleich zu Placebo war das relative Risiko für das Auftreten hypotonieassoziiertes AEs in SERAPHIN unter Macitentan leicht erhöht, jedoch handelt sich hierbei nicht um einen statistisch signifikanten Unterschied.

Ödemassoziierte AEs traten in den beiden Behandlungsarmen ebenfalls mit ähnlicher Inzidenz auf.

Es ist daher davon auszugehen, dass Macitentan nicht zu einem vermehrten Auftreten dieser üblicherweise mit ERAs assoziierten Nebenwirkungen (Leberfunktionsstörungen, Hypotonie oder Ödemen) führen wird.

Im Gegensatz dazu traten AEs, die mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert waren (die ebenfalls als übliche Nebenwirkung der ERA-Behandlung angesehen werden), im

Macitentan-Arm vergleichbar häufiger auf als im Placebo-Arm. Es handelte sich hierbei um einen statistisch signifikanten Effekt. Dieses vermehrte Auftreten anämieassoziiertes AEs hat jedoch lediglich zu jeweils einem Therapieabbruch in den beiden Behandlungsgruppen geführt. Zudem wurde bei 19 der insgesamt 30 betroffenen Patienten eine Normalisierung des Hämoglobinspiegels auf mindestens 10 g/dl noch innerhalb der Behandlungsphase, d. h. unter Fortführung der Macitentan-Gabe, beobachtet.

Aus einem Interaktionstest zu den Subgruppen Alter, Geschlecht, Schweregrad (nach WHO-/NYHA-Klasse), geographische Region und PAH-Hintergrundtherapie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung ergaben sich verschiedentlich Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation. Aufgrund der hohen Anzahl der durchgeführten Interaktionstests ist jedoch mit einer gewissen Anzahl falsch positiver Belege und Hinweise zu rechnen; viele Ergebnisse liegen zudem in methodischen Einschränkungen wie z. B. einer kleinen Gruppengröße begründet. Ein konsistentes Bild zu möglichen Effektmodifikationen über verschiedene Endpunkte ergibt sich nicht. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich nicht um tatsächliche, sondern scheinbare Effektmodifikationen der Wirksamkeit und Sicherheit von Macitentan handelt.

Insgesamt erweist sich Macitentan als wirksames Arzneimittel in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie. Insbesondere führte es zu einer beträchtlichen Verringerung des Morbiditätsrisikos, aber auch zu einer signifikanten Verbesserung der Leistungsfähigkeit sowie einer bisher mit PAH-Medikamenten noch nicht gezeigten Verringerung von Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gleichzeitig erscheint Macitentan als gut verträglich, da die Behandlung mit diesem Arzneimittel insbesondere nicht zu den üblicherweise mit ERAs assoziierten Ödemen oder der gesteigerten Gefahr einer Leberschädigung zu führen scheint.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die im Dossier dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen des Orphan Drugs Macitentan basieren auf der Auswertung der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN. Hierbei handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, ereignisgetriebene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, die die Wirksamkeit von 3 mg und 10 mg Macitentan gegenüber Placebo bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie untersuchte.

Da es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) handelt, entspricht SERAPHIN dem höchsten Evidenzgrad der Evidenzklassifizierung des IQWiG [4]. Darüber hinaus weist SERAPHIN sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Die Untersuchung des Zusatznutzens wurde anhand der folgenden Endpunkte durchgeführt:

- Mortalität/Morbidität (Kombinationsendpunkte):
 - Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses (zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes vgl. auch Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.1)
 - Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT
- Morbidität:
 - Hospitalisierungen wegen PAH
 - Hospitalisierungen jeglicher Ursache
 - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6
 - Veränderung der 6-MWD:
 - Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6
 - Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten
 - Anteil an Patienten, die eine 6-MWD \geq 380 m erreichen oder erhalten
- Mortalität:
 - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT

- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS
- Lebensqualität:
 - Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)
- Nebenwirkungen:
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse
 - Ödeme
 - Verringerung des Hämoglobins
 - Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktionen
 - Hypotonie

Bei den genannten Endpunkten handelt es sich ausnahmslos um patientenrelevante Endpunkte.

Beim primären Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich über die beiden Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität erstreckt. Da sich die Erkrankung bei Patienten mit PAH üblicherweise zunächst verschlechtert, bevor diese versterben, ist der primäre Endpunkt überwiegend durch die eingeschlossenen Morbiditätsereignisse getrieben (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Er wird daher innerhalb dieser Nutzenbewertung der Endpunktkategorie Morbidität zugerechnet.

Ähnlich wie beim primären Endpunkt handelt es sich auch beim Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH“ um einen kombinierten Endpunkt, der sich ebenfalls über die beiden Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität erstreckt. Auch hier stellen den überwiegenden Anteil der Ereignisse dieses kombinierten Endpunktes die Hospitalisierungen wegen PAH, d. h. ein Morbiditätsereignis dar. Daher wird auch dieser Endpunkt innerhalb der Nutzenbewertung der Endpunktkategorie Morbidität zugerechnet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Gemäß Fachinformation ist Macitentan (Opsumit®) für die Behandlung der PAH in der Dosierung von 10 mg zugelassen [1]. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der SERAPHIN-Studie zur 3-mg-Dosierung innerhalb dieses Nutzendossiers wird daher verzichtet.

Die folgende Tabelle 4-77 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrunde liegenden Ergebnisse gegenüber Placebo. Sofern anwendbar auf den jeweiligen Endpunkt wurde das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse, d. h. der Hazard Ratios samt zugehöriger Konfidenzintervalle bestimmt, da diese gegenüber den Risk Ratios aufgrund der Berücksichtigung der Zeitkomponente in der ereignisgetriebenen SERAPHIN-Studie als geeignetere Auswertung für diese Endpunkte angesehen werden (vgl. auch die Ausführungen zum Verzerrungspotential der Gesamtraten-Analyse z. B. in Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Macitentan

Endpunkt	Effektschätzer KI p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses ¹	HR: 0,547 97,5 % KI: 0,392 ; 0,762 p < 0,0001	Beträchtlich
Andere Verschlechterung	RR: 0,66 95 % KI: 0,49 ; 0,87 p = 0,0009	Beträchtlich
Tod	RR: 0,97 95 % KI: 0,49 ; 1,91 p = 1,0000	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen²
Initiierung einer Prostanoidtherapie	RR: 0,17 95 % KI: 0,01 ; 1,15 p = 0,1227	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen²
Lungentransplantation	<i>Keine Berechnung möglich</i>	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen²
Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH	HR: 0,500 97,5 % KI: 0,335 ; 0,747 p < 0,0001	Beträchtlich
Tod	RR: 0,52 95 % KI: 0,18 ; 1,25 p = 0,1809	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen²
Hospitalisierung	RR: 0,62 95 % KI: 0,44 ; 0,85 p = 0,0021	Beträchtlich
Hospitalisierungen wegen PAH		Beträchtlich
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH	HR: 0,484 95 % KI: 0,337 ; 0,697 p < 0,0001	
Anzahl an Hospitalisierungen pro Jahr wegen PAH	Behandlungseffektrate: 0,502 95 % KI: 0,359 ; 0,704 p < 0,0001	
Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt wegen PAH	Behandlungseffektrate: 0,477 95 % KI: 0,285 ; 0,669 p < 0,0001	

Hospitalisierungen jeglicher Ursache Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache Anzahl an Hospitalisierungen pro Jahr jeglicher Ursache Anzahl an Tagen mit stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache	HR: 0,677 95 % KI: 0,514 ; 0,891 p = 0,0051 Behandlungseffektrate: 0,669 95 % KI: 0,533 ; 0,838 p = 0,0005 Behandlungseffektrate: 0,690 95 % KI: 0,454 ; 0,926 p < 0,0001	Beträchtlich
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6	RR: 1,74 97,5 % KI: 1,10 ; 2,74 p = 0,0063	Beträchtlich
Veränderung der 6-MWD Vom Basiswert bis Monat 6 ³ Vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten ⁴ Anteil an Patienten, die eine 6-MWD ≥ 380 m erreichten oder erhielten	MW: 23 m 97,5 % KI: 4 ; 42 m p > 0,01 MW: 25,40 m 95 % KI: 13,76 ; 37,04 m p < 0,0001 <i>Erhöhung der Odds bis zum Zeitpunkt 24 Monate</i>	Gering Gering Gering
Mortalität		
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT	HR: 0,638 97,5 % KI: 0,287 ; 1,418 p = 0,2037	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen²
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS	HR: 0,771 97,5 % KI: 0,464 ; 1,282 p = 0,2509	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen²
Lebensqualität		
Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36) Körperliche Summenskala Psychische Summenskala	MW: 3,0 97,5 % KI: 1,3 ; 4,7 MW: 3,4 97,5 % KI: 0,9 ; 5,9	Beträchtlich Beträchtlich
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse Schwere unerwünschte Ereignisse	RR: 0,98 95 % KI: 0,94 ; 1,02 p = 0,3884 RR: 0,77 95 % KI: 0,61 ; 0,99 p = 0,0215	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen² Gering

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,82 95 % KI: 0,68 ; 0,99 p = 0,0303	Gering
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,86 95 % KI: 0,50 ; 1,43 p = 0,5759	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen²
Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse	RR: 1,13 95 % KI: 0,90 ; 1,43 p = 0,3087	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen²
<p>¹⁾ Da das Ereignis „Atriale Septostomie“ innerhalb der Behandlungsphase in keiner der Gruppen auftrat, wird es hier nicht aufgeführt.</p> <p>²⁾ Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 als belegt, ist jedoch für diese Endpunkte nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p> <p>³⁾ Adjustiert nach 6-MWD zum Basiswert.</p> <p>⁴⁾ Gesamtbehandlungseffekt, adjustiert nach Untersuchung und Basiswert.</p> <p>HR – Hazard Ratio, RR – Risk Ratio, MW – Mittelwert, KI – Konfidenzintervall</p>		

Morbidität

Durch den Einsatz von Macitentan wird eine (im Sinne von § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV) deutliche und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht. Insbesondere führt Macitentan zu einer deutlichen Verringerung des Risikos des Auftretens eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses und damit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (jeweils im Sinne einer Vermeidung der Progression der Erkrankung).²¹ Der beobachtete Effekt im primären Endpunkt wird überwiegend durch die Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ bestimmt, und auch die Betrachtung nur dieser Komponente separat ließe auf eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung schließen.

In der Auswertung der Zeit bis zur Hospitalisierung oder zum Tod wegen PAH wird weiterhin durch Macitentan eine deutliche Verringerung des Risikos des Auftretens eines solchen Ereignisses erreicht. Das Risiko des Auftretens einer Hospitalisierung wegen PAH (als einzelner Endpunkt) wird ebenfalls deutlich verringert. Gleichsam bewirkt Macitentan eine deutliche Verringerung des relativen Risikos des Auftretens von Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Insgesamt führt Macitentan somit durch die bisher in dieser Weise nicht gezeigte Verringerung des Risikos von Hospitalisierungen zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

²¹ Die spürbare Linderung der Erkrankung bzw. die Abschwächung schwerwiegender Symptome im Sinne der AM-NutzenV ergibt sich hierbei durch die Vermeidung der Progression, d. h. im Vergleich zum schwereren Krankheitsstand des Patienten, wenn er nicht behandelt werden würde.

Macitentan führt darüber hinaus zu einer bedeutsamen Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse bis Monat 6, folglich also zu einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer bedeutsamen Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Ebenso verbessert Macitentan die 6-Minuten-Gehdistanz – ein Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten – signifikant und führt auf diese Weise zu einer Linderung der körperlichen Einschränkungen der PAH-Patienten.

Insgesamt gesehen führt Macitentan zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung (evtl. im Sinne einer Vermeidung einer Verschlechterung) und einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gemäß § 5 Abs. 7 ist der Zusatznutzen von Macitentan in der Endpunktkategorie Morbidität folglich als „beträchtlich“ anzunehmen.

Mortalität

Macitentan führt zu einer Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Placebo in der Analyse der Todesfälle sowohl bis zum Ende der Behandlungsphase als auch bis zum Ende der Studie. Da PAH-Patienten sich i. d. R. erst klinisch verschlechtern (endpunktrelevantes Ereignis, dass gleichzeitig EOT für diesen Patienten definiert), bevor sie versterben, wurde bei einer zudem im Behandlungszeitraum niedrigen Todesfallrate eine statistische Signifikanz nicht erreicht. Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Mortalität muss daher als nicht quantifizierbar angesehen werden.

Lebensqualität

Sowohl die körperliche Summenskala als auch die psychische Summenskala im SF-36-Fragebogen (normbasierte Scores) werden durch Macitentan nach 6 Monaten um mehr als 3 Punkte, d. h. in klinisch relevantem Maße und somit deutlich verbessert. Es wurde somit eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität und damit eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erreicht. In ähnlicher Weise sind auch die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse zu interpretieren, in der Macitentan zu einer Verringerung des Risikos der Verschlechterung der SF-36-Summenscores um mindestens 5 Punkte, d. h. (durch Vermeidung der Verschlechterung) zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität führte.

Gemäß § 5 Abs. 7 ist der Zusatznutzen von Macitentan in der Endpunktkategorie Lebensqualität folglich als „beträchtlich“ anzunehmen.

Nebenwirkungen

Macitentan erweist sich als vergleichbar gegenüber Placebo sowohl in der Betrachtung der gesamten unerwünschten Ereignisse als auch der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. In Bezug auf schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse führt Macitentan hingegen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung.

Innerhalb der Gruppe der unerwünschten Ereignisse gesonderten Interesses ergibt sich eine Erhöhung des Risikos einer Anämie, wie sie für Arzneimittel aus der Gruppe der ERAs zu erwarten war, gleichzeitig jedoch auch eine Verringerung des Risikos von Leberfunktionsstörungen. Ein vermehrtes Auftreten von Ödemen und von Hypotonie, bis dato ebenfalls als Klasseneffekte der ERAs angesehen, ist nicht zu beobachten. Insgesamt gesehen ergibt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen eine geringe Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen und somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen gegenüber Placebo.

Zusammenfassung

Bei Macitentan handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens muss für die Anzahl der Patienten, für die dieser Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassungsstudien nachgewiesen werden.

Macitentan ist das erste Arzneimittel in der PAH, für die Wirksamkeit erstmalig in einer langfristigen Studie auf klinisch und patientenrelevante Morbiditätsereignisse nachgewiesen wurde. Gegenüber Placebo weist Macitentan einen beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität sowie einen geringen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen auf. In der Endpunktkategorie Mortalität besteht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Macitentan gegenüber der Vergleichstherapie Placebo im betrachteten Anwendungsgebiet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III	Beträchtlich

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Entsprechend den Ergebnissen des Beratungsgesprächs zu Macitentan vom 20.12.2012 [2] wurde zur Beschreibung des Zusatznutzens entgegen den Anforderungen der Dossiervorlage nicht der Abschnitt 4.4.4, sondern die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend. (siehe oben)	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²²,

²² Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010²³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁴) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁵) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²³ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205–236.

²⁴ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173–186.

²⁵ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183–203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Kurzbezeichnung	Referenz	Titel
SERAPHIN	[3, 60-69]	AC-055-302 SERAPHIN: Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve clinical outcome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Event-Driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan on Morbidity and Mortality in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension.

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten - Stand Dezember 2013.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-057.
3. Rubin Lewis, Simmonneau Gerald, Channick Richard, Delcroix Marion, Galie Nazzareno, Ghofrani Ardeschir, et al. (2012): AC-055-302 SERAPHIN: Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve clinical outcome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Event-Driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan on Morbidity and Mortality in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension. VERTRAULICH.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Allgemeine Methoden Version 4.1. [Zugriff: 10.12.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
5. Galie N., Manes A., Negro L., Palazzini M., Bacchi-Reggiani M. L., Branzi A. (2009): A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. European heart journal; 30(4):394-403.
6. Coghlan J. G., Pope J., Denton C. P. (2010): Assessment of endpoints in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Current opinion in pulmonary medicine; 16 Suppl 1:S27-34.
7. Peacock A., Keogh A., Humbert M. (2010): Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening. Current opinion in pulmonary medicine; 16 Suppl 1:S1-9.
8. Ventetuolo C. E., Benza R. L., Peacock A. J., Zamanian R. T., Badesch D. B., Kawut S. M. (2008): Surrogate and combined end points in pulmonary arterial hypertension. Proceedings of the American Thoracic Society; 5(5):617-22.

9. Galie N., Simonneau G., Barst R. J., Badesch D., Rubin L. (2010): Clinical worsening in trials of pulmonary arterial hypertension: results and implications. *Current opinion in pulmonary medicine*; 16 Suppl 1:S11-9.
10. McLaughlin V. V., Archer S. L., Badesch D. B., Barst R. J., Farber H. W., Lindner J. R., et al. (2009): ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Journal of the American College of Cardiology*; 53(17):1573-619.
11. Galie N., Hoeper M. M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J. L., Barbera J. A., et al. (2009): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*; 30(20):2493-537.
12. Rubin L., Simonneau G. (2010): Perspective on the optimal endpoints for pulmonary arterial hypertension trials. *Current opinion in pulmonary medicine*; 16 Suppl 1:S43-6.
13. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2009): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension [Zugriff: 21.05.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf.
14. Gombert-Maitland Mardi, Bull Todd M., Saggarr Rajeev, Barst Robyn J., Elgazayerly Amany, Fleming Thomas R., et al. (2013): New Trial Designs and Potential Therapies for Pulmonary Artery Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 62(25, Supplement):D82-D91.
15. McLaughlin V. V., Badesch D. B., Delcroix M., Fleming T. R., Gaine S. P., Galie N., et al. (2009): End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 54(1 Suppl):S97-107.
16. Halpern S. D., Doyle R., Kawut S. M. (2008): The ethics of randomized clinical trials in pulmonary arterial hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*; 5(5):631-5.
17. Barst R. J., Langleben D., Badesch D., Frost A., Lawrence E. C., Shapiro S., et al. (2006): Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *Journal of the American College of Cardiology*; 47(10):2049-56.
18. Rubin Lewis, Simmonneau Gerald, Channick Richard, Delcroix Marion, Galie Nazzareno, Ghofrani Ardeschir, et al. (2012): AC-055-302 SERAPHIN: Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve clinical outcome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Event-Driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan on Morbidity and Mortality in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension - Appendix 16.1.1. VERTRAULICH.
19. Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): ACT-064992 (Endothelin Receptor Antagonist) Scientific Advice Meeting with AFSSAPS - Meeting Minutes - VERTRAULICH.
20. Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): Scientific Advice für Macitentan - FDA - VERTRAULICH.

21. MEB (2007): ACT-064992 (Endothelin Receptor Antagonist) Scientific Advice Meeting - Meeting Minutes - VERTRAULICH.
22. Hooper M. M., Oudiz R. J., Peacock A., Tapson V. F., Haworth S. G., Frost A. E., et al. (2004): End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*; 43(12 Suppl S):48S-55S.
23. Ghofrani H. A., Wilkins M. W., Rich S. (2008): Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation*; 118(11):1195-201.
24. Batal O., Khatib O. F., Dweik R. A., Hammel J. P., McCarthy K., Minai O. A. (2012): Comparison of baseline predictors of prognosis in pulmonary arterial hypertension in patients surviving ≤ 2 years and those surviving ≥ 5 years after baseline right-sided cardiac catheterization. *The American journal of cardiology*; 109(10):1514-20.
25. Benza R. L., Miller D. P., Gomberg-Maitland M., Frantz R. P., Foreman A. J., Coffey C. S., et al. (2010): Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*; 122(2):164-72.
26. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V., et al. (2010): Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*; 122(2):156-63.
27. Lee W. T., Ling Y., Sheares K. K., Pepke-Zaba J., Peacock A. J., Johnson M. K. (2012): Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 40(3):604-11.
28. Nickel N., Golpon H., Greer M., Knudsen L., Olsson K., Westerkamp V., et al. (2012): The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 39(3):589-96.
29. Taguchi H., Kataoka M., Yanagisawa R., Kawakami T., Tamura Y., Fukuda K., et al. (2012): Platelet level as a new prognostic factor for idiopathic pulmonary arterial hypertension in the era of combination therapy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*; 76(6):1494-500.
30. Wensel R., Francis D. P., Meyer F. J., Opitz C. F., Bruch L., Halank M., et al. (2012): Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*;
31. Sitbon O., Humbert M., Nunes H., Parent F., Garcia G., Herve P., et al. (2002): Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *Journal of the American College of Cardiology*; 40(4):780-8.
32. Farber H. W. (2012): Validation of the 6-minute walk in patients with pulmonary arterial hypertension: trying to fit a square PEG into a round hole? *Circulation*; 126(3):258-60.
33. Macchia A., Marchioli R., Tognoni G., Scarano M., Marfisi R., Tavazzi L., et al. (2010): Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *American heart journal*; 159(2):245-57.
34. Fritz J. S., Blair C., Oudiz R. J., Dufton C., Olschewski H., Despain D., et al. (2012): Baseline and Follow-Up Six Minute Walk Distance and BNP Predict 2-Year Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*;

35. Gabler N. B., French B., Strom B. L., Palevsky H. I., Taichman D. B., Kawut S. M., et al. (2012): Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*; 126(3):349-56.
36. Provencher S., Sitbon O., Humbert M., Cabrol S., Jais X., Simonneau G. (2006): Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European heart journal*; 27(5):589-95.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pirfenidon. [Zugriff: 22.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1915/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_ZD.pdf.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011): Pirfenidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A11-18. [Zugriff: 22.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-16/2011-09-15-D-020_Pirfenidon_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor. [Zugriff: 23.05.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
40. Rubin L. J., American College of Chest Physicians (2004): Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*; 126(1 Suppl):7S-10S.
41. Hunt S. A., Baker D. W., Chin M. H., Cinquegrani M. P., Feldman A. M., Francis G. S., et al. (2001): ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*; 104(24):2996-3007.
42. Benza R. L., Gomberg-Maitland M., Naeije R., Arneson C. P., Lang I. M. (2011): Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*; 30(9):982-9.
43. D'Alonzo G. E., Barst R. J., Ayres S. M., Bergofsky E. H., Brundage B. H., Detre K. M., et al. (1991): Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine*; 115(5):343-9.
44. McLaughlin V. V., Shillington A., Rich S. (2002): Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*; 106(12):1477-82.
45. McLaughlin V. V., Sitbon O., Badesch D. B., Barst R. J., Black C., Galie N., et al. (2005): Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 25(2):244-9.
46. Swiston J. R., Johnson S. R., Granton J. T. (2010): Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. *Respiratory medicine*; 104(11):1588-607.

47. Barst R. J., Gibbs J. S., Ghofrani H. A., Hoepfer M. M., McLaughlin V. V., Rubin L. J., et al. (2009): Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 54(1 Suppl):S78-84.
48. Rubenfire M., Lippo G., Bodini B. D., Blasi F., Allegra L., Bossone E. (2009): Evaluating health-related quality of life, work ability, and disability in pulmonary arterial hypertension: an unmet need. *Chest*; 136(2):597-603.
49. Chen H., Taichman D. B., Doyle R. L. (2008): Health-related quality of life and patient-reported outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*; 5(5):623-30.
50. Cenedese E., Speich R., Dorschner L., Ulrich S., Maggiorini M., Jenni R., et al. (2006): Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 28(4):808-15.
51. Zlupko M., Harhay M. O., Gallop R., Shin J., Archer-Chicko C., Patel R., et al. (2008): Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*; 102(10):1431-8.
52. McKenna S. P., Ratcliffe J., Meads D. M., Brazier J. E. (2008): Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for use in cost utility analyses. *Health and quality of life outcomes*; 6:65.
53. Ware J. E., Jr., Sherbourne C. D. (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*; 30(6):473-83.
54. McHorney C. A., Ware J. E., Jr., Raczek A. E. (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care*; 31(3):247-63.
55. Freeman J. A., Hobart J. C., Langdon D. W., Thompson A. J. (2000): Clinical appropriateness: a key factor in outcome measure selection: the 36 item short form health survey in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*; 68(2):150-6.
56. Ware J. E., Jr., Kosinski M., Bjorner J.B., Turner-Bowker D.M., Gandek B., Maruish M.E. (2007): *User's Manual for the SF-36v2 Health Survey (2nd ed.)*, Kapitel 10 - Determining Important Differences in Scores.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): *Tafamidis meglumin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A11-31*. [Zugriff: 23.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-73/2011-12-15-D-025_Tafamidis%20Meglumin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): *Anlage zum Beschluss des G-BA zu Änderungen im 5. Kapitel – Neufassung der Modulvorlagen in der Anlage II* [Zugriff: 24.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2283/2013-04-18_VerfO_Aenderung-Kap5-Modulvorlagen_Anlagen.pdf.
59. Ghofrani H. A., Distler O., Gerhardt F., Gorenflo M., Grunig E., Haefeli W. E., et al. (2011): Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International journal of cardiology*; 154 Suppl 1:S20-33.
60. Pulido T., Adzerikho I., Channick R. N., Delcroix M., Galie N., Ghofrani H. A., et al. (2013): Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*; 369(9):809-18.

61. Rubin L., Pulido T., Channick R., Delcroix M., Galie N., Ghofrani H. A., et al. (2012): Effect of Macitentan on Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results From the SERAPHIN Trial. *Chest*; 142(4_MeetingAbstracts):1026A.
62. Mehta S., Channick R., Delcroix M., Galie N., Ghofrani H. A., Hunsche E., et al. (2013): Macitentan improves health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN trial. *ATS*
63. Channick R. N., Delcroix M., Galie N., Ghofrani H. A., Hunsche E., Jansa P., et al. (2013): Reduction of pulmonary arterial hypertension (pah)-related hospitalizations with macitentan in the randomized controlled trial seraphin. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 16(3):A231.
64. Clinicaltrials.gov (2012): NCT00660179 - Study of ACT-064992 on Morbidity and Mortality in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension. [Zugriff: 25.07.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00660179>.
65. WHO ICTRP (2013): EUCTR2007-002440-14-GB - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension - SERAPHIN. [Zugriff: 27.05.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-002440-14-GB>.
66. EU-CTR (2007): EudraCT 2007-002440-14 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension. [Zugriff: 27.05.2013]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002440-14/DE>.
67. PharmNet.bund (2013): 2007-002440-14 A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension. [Zugriff: 12.11.2013]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
68. Channick R., Delcroix M., Galie N., Ghofrani H. A., Hunsche E., Jansa P., et al. (2013): Macitentan Reduces PAH-related Hospitalizations: Results From The Randomized Controlled SERAPHIN Trial. Berlin ISPOR.
69. Channick R. N., Delcroix M., Ghofrani H. A., Hunsche E., Jansa P., Le Brun F. O., et al. (2014): Effect of Macitentan on hospitalization: results from the SERAPHIN trial (ENTWURF).
70. Higgins JPT, Green S (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Section 9.2.6 - Effect measures for time-to-event (survival) outcomes. [Zugriff: 05.09.2013]. URL: <http://handbook.cochrane.org/>.
71. Peacock A. J., Naeije R., Galie N., Rubin L. (2009): End-points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension: have we made progress? *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 34(1):231-42.
72. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Berechnung der Rückläuferquote zum Fragebogen SF-36v2 - VERTRAULICH.
73. Walters S. J., Brazier J. E. (2003): What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6D. *Health and quality of life outcomes*; 1:4.

74. Shapiro S., Pollock D. M., Gillies H., Henig N., Allard M., Blair C., et al. (2012): Frequency of edema in patients with pulmonary arterial hypertension receiving ambrisentan. *The American journal of cardiology*; 110(9):1373-7.
75. Actelion Pharmaceuticals US Inc. (2012): Tracleer US Prescribing Information (US-PI). [Zugriff: 12.11.2013]. URL: http://www.tracleer.com/docs/Tracleer_Full_Prescribing_Information.pdf.
76. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
77. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer® 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
78. Liu C., Chen J., Gao Y., Deng B., Liu K. (2009): Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane database of systematic reviews*; (3):CD004434.
79. Sidharta P. N., van Giersbergen P. L., Halabi A., Dingemans J. (2011): Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *European journal of clinical pharmacology*; 67(10):977-84.
80. US Food and Drug Administration (2009): Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. [Zugriff: 03.12.2012]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf>.
81. Williamson D. J., Wallman L. L., Jones R., Keogh A. M., Scroope F., Penny R., et al. (2000): Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*; 102(4):411-8.
82. Galie N., Rubin Lj, Hoeper M., Jansa P., Al-Hiti H., Meyer G., et al. (2008): Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*; 371(9630):2093-100.
83. Barst R. J., Rubin L. J., Long W. A., McGoon M. D., Rich S., Badesch D. B., et al. (1996): A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*; 334(5):296-301.
84. Galie N., Brundage B. H., Ghofrani H. A., Oudiz R. J., Simonneau G., Safdar Z., et al. (2009): Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*; 119(22):2894-903.
85. McLaughlin V. V., Oudiz R. J., Frost A., Tapson V. F., Murali S., Channick R. N., et al. (2006): Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 174(11):1257-63.
86. Rubin L. J., Badesch D. B., Barst R. J., Galie N., Black C. M., Keogh A., et al. (2002): Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*; 346(12):896-903.
87. Simonneau G., Rubin L. J., Galie N., Barst R. J., Fleming T. R., Frost A. E., et al. (2008): Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Annals of internal medicine*; 149(8):521-30.
88. Wong S. S., Wilczynski N. L., Haynes R. B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic

reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association :
JMLA; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁶ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Tabelle 4-80 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid Medline [®] In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Ovid Medline [®] Daily Update November 06, 2013
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.11.2013
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [88]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(macitentan or actelion?1 or ACT?064992).mp.	28
2	exp Hypertension, Pulmonary/	26.703
3	pulmonary arterial hypertension.mp.	6.698
4	2 OR 3	28.190
5	randomized controlled trial.pt.	390.171
6	randomized.mp.	589.364
7	placebo.mp.	168.875
8	5 OR 6 OR 7	640.587
9	1 AND 4 AND 8	3

Tabelle 4-81 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE 1974 to 2013 November 6
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.11.2013
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [88]

#	Suchbegriffe ²⁷	Ergebnis
1	(macitentan or actelion?1 or ACT?064992).mp.	124
2	exp pulmonary hypertension/	54.987
3	pulmonary arterial hypertension.mp.	9.099
4	2 OR 3	55.658
5	(random* or double-blind*).tw.	913.634
6	placebo*.mp.	326.628
7	5 OR 6	1.079.963
8	1 AND 4 AND 7	36

²⁷ Sofern Schlagwörter von der EMBASE-Datenbank nach Eingabe eines Begriffes vorgeschlagen wurden, wurden diese auch verwendet (z. B. 'act 064992', use: macitentan).

Tabelle 4-82 (Anhang): Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	11.11.2013
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in 5

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide" OR macitentan OR actelion-1 OR ACT-064992 OR ACT064992 OR "ACT 064992"	10
2	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	520
3	"pulmonary arterial hypertension" OR PAH OR "idiopathic pulmonary hypertension" OR "primary pulmonary hypertension" OR "idiopathic pulmonary arterial hypertension" OR "familial primary pulmonary hypertension"	540
4	2 OR 3	873
5	1 AND 4 in Trials	4

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Tabelle 4-83 (Anhang): Dokumentation der Recherche in *clinicaltrials.gov*

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.11.2013
Suchstrategie	actelion-1 OR macitentan OR "ACT 064992" OR ACT064992 OR ACT-064992
Treffer	12 Studien (davon 1 Studie relevant)

Tabelle 4-84 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	12.11.2013
Suchstrategie	actelion-1 OR macitentan OR ACT064992 OR ACT-064992 (in "intervention")
Treffer	63 Treffer für 10 Studien (davon 1 Studie relevant)

Tabelle 4-85 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	12.11.2013
Suchstrategie	actelion-1 OR macitentan OR "ACT 064992" OR ACT064992 OR ACT-064992
Treffer	8 Studien (davon 1 Studie relevant)

Tabelle 4-86 (Anhang): Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	12.11.2013
Suchstrategie	Individuelle Suchen (in "active substance") mit den Suchbegriffen: macitentan, actelion-1, ACT064992, ACT-064992 oder ACT 064992
Treffer	7 Studien (davon 1 Studie relevant)

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

In der bibliografischen Literaturrecherche (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.2) wurden insgesamt 39 möglicherweise relevante Quellen (ohne Dubletten) identifiziert. Im Titel-/Abstract-Screening wurden von 39 Quellen 35 begründet ausgeschlossen. Die verbliebenen Quellen [60-63] wurden als relevant erachtet, ein weiterer Ausschluss von Studien nach Sichtung des Volltextes erfolgte demnach nicht.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-87 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AC-055-302 SERAPHIN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel dieser Studie war der Nachweis, dass beide mögliche Dosierungen (3 mg und 10 mg) von Macitentan das Risiko für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit symptomatischer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) reduzieren.</p> <p>Sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Nachweis, dass beide möglichen Dosierungen (3 mg und 10 mg) die körperliche Leistungsfähigkeit, die funktionelle Klasse (<i>functional class</i>, FC) nach WHO/NYHA bis zum Ende der Behandlung (<i>end-of-treatment</i>, EOT) verbessern sowie das Risiko, aufgrund der PAH zu versterben oder stationär aufgenommen zu werden, bei Patienten mit symptomatischer PAH bis EOT vermindern. - Der Nachweis, dass beide mögliche Dosierungen (3 mg oder 10 mg) von Macitentan die Gesamtmortalität bis EOT und bis zum Ende der Studie (<i>end-of-study</i>, EOS) vermindern. - Die Evaluierung von Sicherheit und Verträglichkeit von Macitentan bei Patienten mit symptomatischer PAH.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgetriebene Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten im 1:1:1-Verhältnis auf die drei Behandlungsgruppen (3 mg Macitentan, 10 mg Macitentan, Placebo) randomisiert wurden. Die Studie beinhaltete eine Screening-Phase (von bis zu 28 Tagen) sowie eine anschließende Behandlungsphase, die sich von der Randomisierung bis zur EOT-Untersuchung erstreckte. Das Ende der Studie (EOS) wurde erreicht, nachdem das Ziel von 285 durch das <i>Clinical Event Committee</i> (CEC) bestätigten Ereignissen erreicht wurde. Die EOT-Untersuchung fiel bei Patienten mit der EOS-Untersuchung zusammen, die zu diesem Zeitpunkt noch Studienmedikation erhielten, während sie bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, früher stattfand. Letztere Patienten wurden jedoch ermuntert, auch nach EOT bis zur EOS-Untersuchung in der Studie zu verbleiben. Der Vitalstatus wurde bei allen Patienten zu EOS erhoben, die nicht vorzeitig die Studie abgebrochen hatten (d. h. verstorben waren, die Einwilligungserklärung zurückgezogen hatten oder als <i>lost to follow-up</i> erklärt wurden).</p> <p>Patienten, deren (doppelblinde) Behandlung in der Studie vorzeitig aufgrund klinischer Verschlechterung der PAH abgebrochen wurde und die schriftliche Zustimmung von Actelion hierzu erhalten hatten, sowie Patienten, die die Studie wie geplant beendet hatten, konnten an der offenen Extensionsstudie, SERAPHIN OL, teilnehmen. Bei Patienten, die nicht geeignet waren, an der offenen Extensionsstudie SERAPHIN OL teilzunehmen, oder sich gegen eine Teilnahme entschieden hatten, wurde eine 28-tägige Sicherheitsnachbeobachtung nach EOT durchgeführt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><i>Global Protocol Amendment 1 (18. Juli 2008)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: <p>Da für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine pharmakokinetischen Daten für ACT-064992 vorlagen, sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung von der Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgeschlossen werden.</p> <p>Die Umwandlung zu ACT-132577, dem aktiven Metabolit von Macitentan, wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isozym (CYP) 3A4 katalysiert. Aufgrund dessen wurde die Behandlung mit CYP3A-induzierender Therapie ab vier Wochen vor der Randomisierung und während der Studie untersagt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beobachtungsphase für die Wirksamkeitsanalyse: Aufgrund der Halbwertszeit (48 h) des aktiven Metaboliten ACT-132577 sollten Ereignisse, die in einer Zeit von bis zu vier Halbwertszeiten nach der letzten Verabreichung in der doppelblinden Behandlungsphase auftraten, in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen werden. <p><i>Global Protocol Amendment (07. Mai 2009)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien: Mit dieser Protokolländerung wurde das Einschlusskriterium modifiziert, das die durch hämodynamische Untersuchungen zu bestätigende PAH-Diagnose beschreibt. Die zum Zeitpunkt der Änderung generell akzeptierte klinische Leitlinie definierte PAH als das Vorliegen eines mittleren PAP (<i>pulmonary artery pressure</i>) von > 25 mmHg im Ruhezustand oder von > 30 mmHg unter Anstrengung, eines PCWP (<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>) ≤ 15 mmHg und einer PVR (<i>pulmonary vascular resistance</i>) > 240 dyn × sec/cm⁵. In den seltenen Fällen, in denen der PCWP nicht zuverlässig bestimmt werden konnte, wurde eine Linksherz-Katheterisierung vorausgesetzt. Das Einschlusskriterium für den mittleren PAP und den PCWP wurden entsprechend aktualisiert, um diese Begebenheit abzubilden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose einen grenzwertigen PVR zeigten und mit der PAH-Therapie vor der Randomisierung angefangen hatten, konnten eine Verringerung des PVR in einem solchen Maße aufweisen, dass sie nicht mehr die Kriterien der PAH-Diagnose erfüllten. Die PVR wurde mit dieser Protokolländerung auf ≥ 320 dyn × sec/cm⁵ erhöht. In Übereinkunft mit dem SERAPHIN-Steuerungskomitee wurde die Obergrenze des 6-MWD aus dem Protokoll entfernt, da viele junge Patienten mehr als 475 m in sechs Minuten gehen konnten und dennoch an symptomatischer PAH litten. - Erlaubte Begleitmedikation: Da die Dosierung oraler Diuretika bei PAH-Patienten nicht für einen längeren Zeitraum stabil gehalten werden konnte, wurde die Voraussetzung einer stabilen Dosierung oraler Diuretika für mindestens drei Monate vor Randomisierung auf einen Monat reduziert. Während der Behandlungsphase waren Veränderungen der Dosierung erlaubt. <p><i>Global Protocol Amendment 3 (22. September 2009)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergrößerung der Stichprobengröße: Ausgehend von der Auswertung aller Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse, die von Actelion verblindet durchgeführt wurde, wurde die Stichprobengröße auf 699 erhöht. <p><i>Global Protocol Amendment 4 (23. September 2011)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Statistische Interpretation der Ergebnisse:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die statistische Inferenz der Ergebnisse wurde dahingehend verändert, dass die Studie dann als positiv gewertet wird, wenn beide Dosierungen sich gegenüber Placebo als überlegen zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nach der Herangehensweise von Bonferroni erweisen, um eine Kompensation für multiples Testen zu ermöglichen. Es wurden keine Änderungen an der abschließenden Analyse oder am zugehörigen <i>alpha spending</i> vorgenommen.</p>
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p><i>Einschlusskriterien</i></p> <p>Infrage kommende Patienten mussten alle der folgenden Einschlusskriterien vor Einleitung der Therapie erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unterschriebene Einverständniserklärung vor Durchführung jeglicher durch die Studie vorgeschriebener Prozeduren - Symptomatische PAH der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse II bis IV - PAH, die zu einer der Gruppen 1.1 bis 1.3 der Venediger Klassifikation zählt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Idiopathisch ○ Familiär ○ Im Zusammenhang mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kollagenosen ▪ Einfachen (Vorhofseptumdefekte, Ventrikel-Septumdefekte, offener Ductus arteriosus) angeborenen Shunts des systemischem zum pulmonaren Kreislauf, mindestens ein Jahr nach ihrer chirurgischen Korrektur ▪ HIV-Infektionen ▪ Medikamenten und Toxinen - Bestätigung der PAH-Diagnose durch hämodynamische Untersuchungen vor der Randomisierung mit den folgenden Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlerer PAP > 25 mmHg ○ PCWP oder linksventrikulärer, enddiastolischer Druck (<i>left ventricular end diastolic pressure, LVEDP</i>) ≤ 15 mmHg ○ PVR im Ruhezustand von 320 dyn × sec/cm⁵ <p>Bei Patienten, die an der pharmakokinetischen/ pharmakodynamischen Substudie teilnehmen sollten, wurde vorausgesetzt, dass die hämodynamische Untersuchung höchstens drei Monate vor der Randomisierung stattgefunden hatte. Bei allen anderen Patienten sollte die hämodynamische Untersuchung nicht länger als ein Jahr vor Randomisierung stattgefunden haben.</p> <p><i>Wie oben beschrieben wurden in der Protokolländerung 2 die Einschlusskriterien für mPAP, PCWP, PVR von ≥ 25 mmHg, < 15 mmHg bzw. 240 dyn × sec/cm⁵ zu > 25 mmHg, ≤ 15 mmHg bzw. 320 dyn × sec/cm⁵ geändert.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 6-MWD ≥ 50 m zu Screening und Randomisierung <p><i>Aufgrund der Protokolländerung 2 wurde das obere Limit der 6-MWD (475 m) aus den Einschlusskriterien entfernt.</i></p> <p>Der zu Screening und Randomisierung durchgeführte 6-MWT musste die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die 6-MWD musste > 50 m betragen, sonst wurde der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die zweite 6-MWD (6-MWD#2 zur Randomisierung) musste > 50 m betragen und innerhalb von 10 % von 6-MWD#1 liegen oder ein dritter Test (6-MWD#3) musste durchgeführt werden. ○ Die 6-MWD#3 (zur Randomisierung) musste > 50 m betragen und innerhalb von 10 % von 6-MWD#2 liegen oder der Patient wurde nicht eingeschlossen. <p>- Männlich oder weiblich und 12 Jahre oder älter</p> <p>Gebärfähige Frauen* durften an der Studie teilnehmen, wenn sie einen negativen Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung besaßen und durchgehend sowie korrekt (vom Screening bis zu 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation) eine zuverlässige Verhütungsmethode mit einem Pearl-Index kleiner 1 % (orale hormonale Kontrazeptiva, Implantate, vaginale Hormonringe, intrauterine Systeme oder Tubenligaturen, jedoch nur in Kombination mit Kondomen) benutzten, sexuell abstinent waren oder einen vasektomierten Partner hatten.</p> <p><i>Aufgrund der Protokolländerung 3 wurden die Voraussetzungen für Tubenligatur insofern näher erläutert, dass Tubenligaturen nur in Kombination mit Kondomen gezählt wurden.</i></p> <p>*Frauen wurden dann als gebärfähig gesehen, sofern sie nicht eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie • Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, durch einen spezialisierten Gynäkologen bestätigt • Vor der Geschlechtsreife, XY-Genotyp, Turner-Syndrom, uterine Agenesis • Alter > 50 Jahre und ohne Hormonersatztherapie innerhalb der letzten zwei Jahre vor Screening, mit Amenorrhö für mindestens die letzten 24 Monate vor Screening und einem Serumspiegel an follikelstimulierendem Hormon von > 40 IU/l, sofern der Untersucher keine ausreichenden Nachweise besaß, um davon auszugehen, dass die Frau postmenopausal war. <p><i>Aufgrund von Protokolländerung 2 wurde eine Erläuterung zur Bestimmung des Serumspiegels an follikelstimulierendem Hormon hinzugefügt, die aussagte, dass die Bestimmung dann durchzuführen sei, wenn der Untersucher unzureichende Nachweise besaß, um den postmenopausalen Status der Frau zu bestimmen.</i></p> <p><i>Ausschlusskriterien</i></p> <p>Infrage kommende Patienten durften keines der folgenden Ausschlusskriterien vor Einleitung der Therapie erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PAH, die mit portalem Hochdruck, Schilddrüsenstörungen, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, angeborenen hämorrhagischen Teleangiectasien, Hämoglobinopathien, myoproliferativen Störungen oder Splenektomie assoziiert ist - PAH, die mit nicht korrigierten einfachen, kombinierten oder komplexen (korrigiert oder nicht korrigiert) Shunts des systemischen zum pulmonalen Kreislauf assoziiert ist - PAH, die mit signifikanten venösen oder kapillaren Einwirkungen (> 15 mmHg), bekannter Venenverschlusskrankheit und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> pulmonar-kapillarer Hämangiomatose assoziiert ist - Persistierender pulmonarer Bluthochdruck des Neugeborenen - Pulmonarer Bluthochdruck der Gruppen 2 bis 5 der Venediger Klassifikation - Moderate bis schwere obstruktive Lungenerkrankung: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde / forcierte Vitalkapazität (FEV1/FVC) < 70 % und FEV1 < 65 % des erwarteten Wertes nach Anwendung eines Bronchodilatators - Moderate bis schwere restriktive Lungenerkrankung: gesamte Lungenkapazität < 60 % des normalerweise zu erwartenden Wertes - Moderate bis schwere Leberstörungen, z. B. Child-Pugh-Klasse B oder C - Geschätzte Kreatinin-Ausscheidung < 30 ml/min (<i>dieses Kriterium wurde aufgrund der Protokolländerung 1 hinzugefügt</i>) - Serumspiegel von Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 1,5 × höher als Obergrenze des Normbereiches (<i>upper limit of normal, ULN</i>) - Hämoglobin < 75 % unter der Untergrenze des Normbereiches - Systolischer Blutdruck < 100 mmHg - Akute oder chronische Einschränkungen (mit Ausnahme von Dyspnoe), die die Fähigkeiten limitieren, die Erfordernisse der Studie zu erfüllen. - Schwanger oder stillend - Bekannte, gleichzeitige lebensbedrohende Erkrankung mit einer Lebenserwartung < 12 Monate - Körpergewicht < 40 kg - Jeglicher Zustand, der die Einhaltung des Protokolls oder die Adhärenz zur Therapie beeinträchtigt - Kürzlich (< 8 Wochen vor Randomisierung) begonnenes oder geplantes kardiopulmonares Rehabilitationsprogramm, das auf Bewegung basiert - Behandlung mit Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA) innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung - Systemische Behandlung innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung mit Immunsuppressiva: Calcineurin oder mTOR-Inhibitoren (z. B. Cyclosporin A und Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus) - Behandlung mit CYP3A-induzierenden Therapien innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung (<i>dieses Kriterium wurde aufgrund von Protokolländerung 1 hinzugefügt</i>) - Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln der gleichen Klasse wie das Studienmedikament oder einem seiner Inhaltsstoffe - Geplante Behandlung oder Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb eines Monats vor Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Indien, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><i>Intervention</i> Macitentan 3 mg</p> <p><i>Formulierung</i> Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 3 mg Wirkstoff</p> <p><i>Anwendung</i> Einmal täglich</p> <p><i>Intervention</i> Macitentan 10 mg</p> <p><i>Formulierung</i> Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 10 mg Wirkstoff</p> <p><i>Anwendung</i> Einmal täglich</p> <p><i>Intervention</i> Placebo</p> <p><i>Formulierung</i> Filmtabletten zur oralen Aufnahme, identisch im Aussehen zu Macitentan</p> <p><i>Anwendung</i> Einmal täglich</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</i></p> <p>Das primäre Ziel der Reduktion des Risikos für ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis wurde untersucht als Zeit vom Beginn der Behandlungsphase bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bis zu EOT, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod oder Auftreten eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses (AE) mit tödlichem Ausgang, das innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftrat <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - Atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - Initiierung einer intravenösen (i. v.) oder subkutanen (s. c.) Prostanoid-Gabe (z. B. Epoprostenol, Treprostinil) oder Hospitalisierung zur Initiierung einer i. v. oder s. c. Prostanoid-Gabe <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - Andere Verschlechterung der PAH <p>Andere Verschlechterung der PAH war definiert als das kombinierte Auftreten der folgenden drei Ereignisse bei einem Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert, bestätigt durch zwei 6-MWTs, die an unterschiedlichen Tagen innerhalb von zwei Wochen durchgeführt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;"><i>und</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verschlechterung der PAH-Symptome, die mindestens eines der beiden folgenden einschloss: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anstieg der FC nach WHO oder keine Veränderung bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse IV zum Basiswert ▪ Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf optimierte Therapie mit oralen Diuretika ansprachen <p style="text-align: center;"><i>und</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Notwendigkeit neuer PAH-Behandlung (jedoch nur nach Beendigung der Studienmedikation) inklusive: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Orale oder inhalierte Prostanoiden (z. B. Iloprost) ▪ Orale Phosphodiesterase-Inhibitoren (z. B. Sildenafil) ▪ ERAs (z. B. Bosentan, Ambrisentan) ▪ Intravenöse Diuretika <p>Die Ereignisse zur Analyse des primären Endpunktes wurden in verblindeter Weise von einem CEC begutachtet und bewertet.</p> <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 - Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod wegen PAH (nach Beurteilung des CEC) bis EOT + sieben Tage oder Auftreten eines therapiebedingten AEs mit tödlichem Ausgang wegen PAH, der bis zu vier Wochen nach EOT auftritt <p style="text-align: center;"><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + sieben Tage - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT + sieben Tage oder Auftreten eines therapiebedingten AEs mit tödlichem Ausgang, das bis zu vier Wochen nach EOT auftritt - Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS <p><i>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten - Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten - Erreichen oder Erhalten einer 6-MWD von ≥ 380 m - Veränderung des <i>N-terminal pro-B type natriuretic peptide</i> (NT-pro-BNP) vom Basiswert bis Monat 6 - Veränderung der Lebensqualität (Quality of Life, QoL) vom Basiswert zu allen Untersuchungszeitpunkten, gemessen mit dem SF-36-Fragebogen bei allen Patienten mit einem Alter ≥ 14 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Sicherheitsendpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - AEs bis zu 28 Tage nach EOT - Schwerwiegende AEs (SAEs) bis zu 28 Tage nach EOT - AEs, die zu vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation führen - AEs von gesondertem Interesse (Leberstörungen und abnormale Leberfunktion, Senkung des Hämoglobins, Ödeme und Hypotonie) bis zu 28 Tage nach EOT - Deutliche Auffälligkeiten der Laborwerte bis zu 28 Tage nach EOT <p>Pharmakoökonomische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl pro Jahr an Hospitalisierungen jeglicher Ursache und wegen PAH vom Basiswert bis EOT - Anzahl pro Jahr an Tagen mit stationärem Aufenthalt jeglicher Ursache und wegen PAH vom Basiswert bis EOT <p><i>Imputationsmethoden des primären Wirksamkeitsendpunkts</i></p> <p>Der primäre Endpunkt wurde bestimmt als Differenz zwischen Datum des Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis und dem Datum des Starts der Behandlungsphase. Bei Patienten, die randomisiert wurden, aber nie die Intervention erhielten, wurde das fehlende Datum der Behandlungsinitiation durch das Datum der Randomisierung ersetzt.</p> <p>Aufgrund seiner Anlage wurde keine Imputation für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt. Patienten ohne CEC-bestätigtes Ereignis für den primären Endpunkt wurden rechtszensiert zum frühesten Zeitpunkt zwischen Beendigung der Intervention + sieben Tage und dem EOS-Datum. Ergebnisse randomisierter Patienten, deren Wirksamkeitsergebnisse wegen Protokollverletzungen in Bezug auf die Einverständniserklärung nicht verwendbar waren, wurden zum Starttag der Behandlung zensiert.</p> <p>Fehlte eine Untersuchung zur Bestätigung der klinischen Verschlechterung der PAH (z. B. der konfirmatorische zweite 6-MWT), wurde die Qualifikation dieses Ereignisses zum Einschluss in die Analyse des primären Endpunktes dem klinischen Urteil des CEC überlassen.</p> <p><i>Imputationsmethoden der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Zur Minimierung fehlender Werte und um die Daten zu den relevanten geplanten Untersuchungen zu analysieren, wurden alle aufgezeichneten Erhebungen bis zu EOT + sieben Tage der am meisten geeigneten Untersuchung anhand des am besten passenden Zeitfensters für diese Untersuchung zugeordnet. Die Fenster basierten auf der Anzahl der Tage der Behandlung (Studientage), wie in der untenstehenden Tabelle gezeigt. Zum Beispiel wenn eine als EOT gekennzeichnete Erhebung 200 Tage nach Start der Behandlung stattfand, dann wurde diese Erhebung der Untersuchung zu Monat 6 zugerechnet. Ohne die Festlegung dieser Zeitfenster wäre die Erhebung nicht der Analyse zu Monat 6 zugerechnet worden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																												
		<p>Table 1 Time-windows for all assessments up to EOT + 7 days</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="643 275 794 320">Mapping of all visits to:</th> <th data-bbox="834 275 954 320">Study day (nominal value)</th> <th data-bbox="1026 275 1121 320">Lower limit study day</th> <th data-bbox="1217 275 1313 320">Upper limit study day</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Month 3</td><td>90</td><td>2</td><td>135</td></tr> <tr><td>Month 6</td><td>180</td><td>136</td><td>270</td></tr> <tr><td>Month 12</td><td>360</td><td>271</td><td>450</td></tr> <tr><td>Month 18</td><td>540</td><td>451</td><td>630</td></tr> <tr><td>Month 24</td><td>720</td><td>631</td><td>810</td></tr> <tr><td>Month 30</td><td>900</td><td>811</td><td>990</td></tr> <tr><td>Month 36</td><td>1080</td><td>991</td><td>1170</td></tr> <tr><td>Month 42</td><td>1260</td><td>1171</td><td>1350</td></tr> <tr><td>Month 48</td><td>1440</td><td>1351</td><td>1530</td></tr> <tr><td>Month 54</td><td>1620</td><td>1531</td><td>1710</td></tr> </tbody> </table> <p>Source: SAP [Appendix 16.1.9.1] The time-window for each visit was calculated as follows: upper limit of the visit + mid-point of the interval between two visits.</p> <p>Quelle: Studienbericht SERAPHIN</p> <p>Wenn mehr als eine Erhebung in dasselbe Zeitfenster fiel, wurde der Wert, der am nächsten zum geplanten Zeitpunkt erhoben wurde, verwendet. Bei Werten, die äquidistant zu dem geplanten Zeitpunkt waren, wurde die letzte Erhebung in die Analyse eingeschlossen. Wenn mehr als ein Wert am selben Tag erhoben wurde, wurde der schwerste Wert verwendet (z. B. bei der 6-MWD der niedrigste Wert).</p> <p><u>Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6</u></p> <p>Als Basiswert der 6-MWD wurde die Distanz des letzten zu Screening (6-MWD#1) und Randomisierung (6-MWD#2, 6-MWD#3) vor Therapiebeginn durchgeführten 6-MWTs verwendet. Die Daten eines Patienten wurden als auswertbar betrachtet, wenn der Patient einen Basiswert und einen Wert zu Monat 6 aufwies. Fehlten Daten, so wurden diese mithilfe der folgenden Imputationsregeln ersetzt:</p> <p>Der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswert, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) wurde zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben, sofern keines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenn der Patient vor oder am letzten Tag des Monat-6-Fensters verstarb, wurde der fehlende Wert durch eine Distanz von 0 m ersetzt. - Wenn der Patient ein CEC-bestätigtes Ereignis erlebt hatte und bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters am Leben war und keinen 6-MWD-Wert zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag (inklusive) des Monat-6-Fensters besaß, wurde eine <i>Worst case</i>-Imputation vorgenommen. Der imputierte Wert war das 25. Perzentil der geordneten Verteilung aller verfügbaren Werte im gleichen Analysesatz. Die verfügbaren Werte wurden in Monat 6 aus den Daten der Patienten entnommen, die für dieses Zeitfenster 6-MWD-Ergebnisse aufwiesen. <p>Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.</p> <p><u>Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6</u></p> <p>Die Daten eines Patienten wurden als auswertbar betrachtet, wenn der Patient einen Basiswert und einen Wert zu Monat 6 aufwies. Wenn Werte fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswert, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) fortgeschrieben. Wenn der Patient ein Morbiditäts- oder</p>	Mapping of all visits to:	Study day (nominal value)	Lower limit study day	Upper limit study day	Month 3	90	2	135	Month 6	180	136	270	Month 12	360	271	450	Month 18	540	451	630	Month 24	720	631	810	Month 30	900	811	990	Month 36	1080	991	1170	Month 42	1260	1171	1350	Month 48	1440	1351	1530	Month 54	1620	1531	1710
Mapping of all visits to:	Study day (nominal value)	Lower limit study day	Upper limit study day																																											
Month 3	90	2	135																																											
Month 6	180	136	270																																											
Month 12	360	271	450																																											
Month 18	540	451	630																																											
Month 24	720	631	810																																											
Month 30	900	811	990																																											
Month 36	1080	991	1170																																											
Month 42	1260	1171	1350																																											
Month 48	1440	1351	1530																																											
Month 54	1620	1531	1710																																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mortalitätsereignis erlebt hatte oder verstorben war und keinen WHO-/NYHA-Klasse-Wert zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag des Monat-6-Fensters besaß, wurde der Wert durch WHO-/NYHA-Klasse IV ersetzt.</p> <p>Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.</p> <p><u>Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT</u></p> <p>Die Zeit bis zum Tod wegen PAH oder zur Hospitalisierung wegen PAH wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und dem ersten Auftreten des Todes wegen PAH oder der Hospitalisierung wegen PAH bis zu EOT + sieben Tage. Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Datum der Beendigung der Studienmedikation + sieben Tage und dem EOS-Datum rechtszensiert, sofern sie nicht zuvor aus anderen Gründen als der PAH verstorben waren. In diesem Falle wurden sie zum Datum des Todes zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT</u></p> <p>Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention + sieben Tage und Tod bis zu EOT + sieben Tage. Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Datum der Beendigung der Studienmedikation + sieben Tage und dem EOS-Datum rechtszensiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT</u></p> <p>Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und Tod bis zu EOS. Patienten ohne Ereignis wurden zum EOS-Datum rechtszensiert.</p> <p><i>Imputationsmethoden der explorativen Endpunkte</i></p> <p><u>Borg-Dyspnoe-Index</u></p> <p>Der Basiswert des Borg-Dyspnoe-Index war der Wert, der bei der gleichen Erhebung bestimmt wurde wie der Basiswert der 6-MWD. Ein Patient wurde als auswertbar angesehen, wenn er eine Erhebung zum Basiswert und Monat 6 besaß. Wenn Werte für die Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6 fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswertes, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben. Wenn der Patient ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis erlebt hatte oder verstorben war und keine Erhebung des Borg-Dyspnoe-Index zwischen Auftreten des Ereignisses und dem betreffenden Zeitpunkt besaß, wurde der fehlende Wert durch den Wert „10“ ersetzt. Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.</p> <p><u>SF-36-Score</u></p> <p>Für die Auswertung des SF-36-Scores wurden Patienten als auswertbar angesehen, wenn sie eine Erhebung zum Basiswert und zu Monat 6 besaßen. Wenn Werte für die Veränderung des SF-36-Scores vom</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>Basiswert bis Monat 6 fehlten, wurde der letzte verfügbare Wert nach Erhebung des Basiswert, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage) zur Ersetzung des fehlenden Wertes fortgeschrieben. Wenn der Patient ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis erlebt hatte oder verstorben war und keine Erhebung des SF-36-Scores zwischen Auftreten des Ereignisses und dem letzten Tag des Monat-6-Fensters besaß, wurde der fehlende Wert wie in der folgenden Tabelle beschrieben ersetzt:</p> <p>Table 2 Worst case imputation rule for SF-36 scores</p> <table border="1" data-bbox="639 528 1401 651"> <thead> <tr> <th></th> <th>Direction of worsening (increase/decrease)</th> <th>Type of worst value¹ for absolute change (minimum/maximum)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SF-36 (health transition)</td> <td>increase</td> <td>maximum</td> </tr> <tr> <td>SF-36 (8 domain scores)</td> <td>decrease</td> <td>minimum</td> </tr> <tr> <td>SF-36 (component summary scores)</td> <td>decrease</td> <td>minimum</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: SAP [Appendix 16.1.9.1] ¹ Observed in all patients of the same treatment group in the analysis set.</p> <p>Fehlende Werte von Patienten, die nach Durchführung der oben aufgeführten Imputationsmethode immer noch keine Werte nach Erhebung des Basiswertes besaßen, wurden durch Fortschreibung des Basiswertes ersetzt.</p> <p><u>NT-pro-BNP</u></p> <p>Die fehlenden Werte für NT-pro-BNP wurden ersetzt durch den letzten Wert der nach der Basiswertbestimmung bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag 270 und EOT + 7 Tage)</p> <p><u>Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS</u></p> <p>Die Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und Tod bis zu EOS. Patienten ohne Ereignis wurden zum EOS-Datum zensiert, sofern sie nicht zuvor aus anderen Gründen als der PAH verstorben waren. In diesem Falle wurden sie zum Datum des Todes zensiert.</p> <p><i>Imputationsmethoden der Sicherheitsendpunkte</i></p> <p>Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Erhöhung der ALT oder AST von $> 3 \times \text{ULN}$ wurden Patienten, die eine therapiebedingte Unregelmäßigkeit aufwiesen, zum frühestmöglichen Zeitpunkt zwischen Datum des Todes (falls vorhanden) und Datum des EOT + 28 Tage zensiert. Wiesen Patienten eine Unregelmäßigkeit auf, wurde die Zeit bis zum Auftreten berechnet durch das Datum des ersten Auftretens der therapiebedingten Unregelmäßigkeit im Leberfunktionstest – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation +1. Für die zusätzliche Analyse der Zeit bis zur Erholung von einer Erhöhung der ALT oder AST von $> 3 \times \text{ULN}$ wurden nur Patienten mit therapiebedingten Unregelmäßigkeiten im Leberfunktionstest berücksichtigt. Die Zeit bis zur Auflösung wurde berechnet als Datum der Erholung von der therapiebedingten Unregelmäßigkeit im Leberfunktionstest – dem Startdatum +1. Wenn das Ereignis einer therapiebedingten Unregelmäßigkeit im Leberfunktionstest noch anhielt, wurde als Zensier-Datum das Datum des letzten Leberfunktionstests – Datum des Auftretens + 1 verwendet. Gab es keine nachfolgenden Bestimmungen der Leberfunktion, wurde das letzte verfügbare Follow-up-Datum (der Studie) oder das Datum des Todes als Zensier-Datum verwendet. Die Zeitfenster zur Zuordnung Leberfunktionsstörungen zu Untersuchungen ist im SAP berichtet.</p>		Direction of worsening (increase/decrease)	Type of worst value ¹ for absolute change (minimum/maximum)	SF-36 (health transition)	increase	maximum	SF-36 (8 domain scores)	decrease	minimum	SF-36 (component summary scores)	decrease	minimum
	Direction of worsening (increase/decrease)	Type of worst value ¹ for absolute change (minimum/maximum)												
SF-36 (health transition)	increase	maximum												
SF-36 (8 domain scores)	decrease	minimum												
SF-36 (component summary scores)	decrease	minimum												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><i>Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p>Vor dem Aufheben der Verblindung wurden die folgenden Veränderungen gegenüber den im Protokoll definierten Endpunkten im statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der im Protokoll beschriebene sekundäre Endpunkt der „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse von Basiswert bis Monat 6“ wurde klargestellt zu „Anteil der Patienten, die eine Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6 zeigten“. - Der im Protokoll beschriebene sekundäre Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT, der die Kriterien Tod wegen PAH oder Auftreten eines therapiebedingten AEs, das zur permanenten Beendigung der Studienmedikation mit tödlichem Ausgang wegen PAH führt und innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftritt oder Hospitalisierung wegen PAH, einschloss“ wurde klargestellt zu „Tod wegen PAH (nach Beurteilung des CEC) bis EOT + sieben Tage oder Auftreten eines therapiebedingten AEs mit tödlichem Ausgang wegen PAH, der bis zu vier Wochen nach EOT auftritt oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + sieben Tage“. - Der im Protokoll beschriebene sekundäre Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Zeit bis zum Auftreten eines therapiebedingten AEs, das zur permanenten Beendigung der Studienmedikation mit tödlichem Ausgang wegen PAH führt und innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftritt“ wurde klargestellt zu „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT + sieben Tage oder Auftreten eines therapiebedingten AEs mit tödlichem Ausgang, das bis zu vier Wochen nach EOT auftritt“. - Der im Protokoll beschriebene explorative Endpunkt „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS“ wurde zum sekundären Endpunkt geändert. - Die Regel zur Zensurierung der Zeit bis Tod jeglicher Ursache bis EOS wurde hinzugefügt. - Der Basiswert der 6-MWD wurde dahingehend verändert, dass die Screening-Erhebung der 6-MWD (6-MWD#1) neben den 6-MWD-Werten zur Randomisierung (6-MWD#2 und 6-MWD#3) ebenfalls eingeschlossen wurde. Dadurch wurde der Einschluss von Patienten ermöglicht, die keinen 6-MWD#2 oder 6-MWD#3 vor Beginn der Studienmedikation aufwiesen. Für die numerischen sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte, wurde die Definition der Veränderung von Basiswert zu Monat 6 klargestellt durch die Festlegung geeigneter Zeitfenster. - Die Scores, die in der Untersuchung der Lebensqualität mithilfe des SF-36-Fragenbogens betrachtet werden sollten, wurden folgendermaßen näher erläutert: <ul style="list-style-type: none"> o Die acht Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden o Die Summenskalen: körperliche und psychische Summenskala o Das Zusatzitem Veränderung der Gesundheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Die Veränderung im Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6 wurde mit Ersetzungsregeln zusätzlich zum explorativen Endpunkt der Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten versehen. - Subgruppen zur Wirksamkeitsanalyse wurden spezifiziert, um die Konsistenz des Behandlungseffektes zwischen Patienten mit Unterschieden der Charakteristik zum Basiswert zu untersuchen. - Der Endpunkt „Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS“ wurde im SAP definiert. <p><i>Sicherheitsendpunkte</i></p> <p>Die folgenden Veränderungen an Sicherheitsendpunkten wurden in SAP beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die EKG-Variablen HR, PR (PQ), QRS und QT wurden spezifiziert und das QT-Intervall wurde nach Herzfrequenz mithilfe der Fridericia-Formel auf Basis der ICH-E14-Leitlinien korrigiert (QTc). - Die Vitalzeichen wurden als systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Pulszahl spezifiziert. Das Gewicht wurde als zusätzliches Vitalzeichen hinzugefügt. - Subgruppen für die Sicherheitsevaluation wurden spezifiziert. <p><i>Imputationsmethoden der Wirksamkeitsparameter</i></p> <p>Die folgenden Veränderungen an den Imputationsregeln wurden in den SAP eingeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten, die randomisiert wurden und keine Studienmedikation erhielten, wurde das Randomisierungsdatum als Startdatum für die Berechnung aller Endpunkte verwendet. Das Datum wurde außerdem zur Identifikation des Basiswertes bei diesen Patienten verwendet. - Die Imputationsregeln, wie sie im Protokoll für die 6-MWD-Daten beschrieben wurden, wurden im SAP modifiziert. - Die Imputationsregel für die hämodynamischen Endpunkte wurde beschrieben als Imputation des schlechtesten Wertes, der bei allen Patienten in derselben Behandlungsgruppe und demselben Analysesatz beobachtet wurde.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die ursprünglich geplante Fallzahl der Studie betrug 525 Patienten (175 Patienten pro Behandlungsgruppe bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1). Ziel der Studie war die Detektion einer Hazard Ratio von 0,5472 für Macitentan gegenüber Placebo in der Zeit bis zum ersten Morbiditäts- und Mortalitätsereignis in mindestens einer Dosis-Gruppe. Insgesamt 285 Ereignisse wurden benötigt, um eine Differenz mit einem nominalen α-Fehler von 0,005 (zweiseitig) je Macitentan-Dosierung (3 mg und 10 mg) und einer statistischen Power von 90 % unter Verwendung des Log-Rank-Tests zu erhalten. Die Fallzahlbestimmung wurde mit der aktuellsten verfügbaren Version von EastTM durchgeführt.</p> <p>Es wurde davon ausgegangen, dass die Zielzahl an Ereignissen (285) innerhalb eines Maximums von 4,1 Jahren erreicht würde, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die jährliche Ereignisrate in der Placebo-Gruppe 35 % betrage (Hazard Ratio von 0,5472); - die Zensurrate 5 % in allen Behandlungsarmen betrage (Hazard-Rate der Abbrüche 0,0513; Patienten sollten zum Zeitpunkt des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsabbruches plus eine Woche zensiert werden);</p> <ul style="list-style-type: none"> - 525 Patienten (200 pro Jahr) über einen Zeitraum von 2,65 Jahren in die Studie aufgenommen würden. <p>Am 9. Juni 2009 stellte Actelion fest, dass die verblindete Gesamtrate für Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisse etwa 19,6 % betrug, und somit unter der zur Anfang geschätzten Rate von 25,6 % lag. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Anzahl an Patienten, die benötigt würden, um das Ziel von 285 Patienten zu erreichen, auf 699 erhöht, um somit der geplanten Studiendauer zu genügen.</p> <p>Daher wurde die Fallzahlplanung im Studienprotokoll durch Protokolländerung 3 folgendermaßen geändert:</p> <p>285 Ereignisse sollten innerhalb eines Maximums von 4,5 Jahren beobachten werden, vorausgesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die jährliche Ereignisrate in der Placebo-Gruppe betrage 24,8 % (Hazard-Rate von 0,2847); - die Verringerung der Ereignisrate durch die aktive Behandlung betrage 41,8 % (Hazard Ratio von 0,5472); - die Zensurrate betrage 5 % in allen Behandlungsarmen (Hazard-Rate der Abbrüche 0,0513; Patienten sollten zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruches plus eine Woche zensiert werden); - 699 Patienten (200 pro Jahr) würden innerhalb eines Zeitraums von 3,5 Jahren in die Studie aufgenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen zur Wirksamkeitsanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem mithilfe von Interactive Voice Response (IVR) oder Interactive Web Response (IWR). Das genannte Randomisierungssystem wurde durch einen unabhängigen Dienstleister, ClinPhone Plc. (Vereinigtes Königreich), bereitgestellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Behandlungsgruppen mit 3 bzw. 10 mg Macitentan oder Placebo verteilt. Die Randomisierung wurde nach Zentren stratifiziert, die verwendete Blockgröße war eine Kombination von 3 und 6. Der ursprüngliche Block, der einem Zentrum zugeteilt wurde, enthielt drei Einträge, alle weiteren Blöcke enthielten sechs Einträge.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Jedem Patienten wurde ein einzigartiger vierstelliger Randomisierungscode zugeteilt. Dieser Randomisierungscode wurde strikt vertraulich behandelt.</p> <p>Die folgenden autorisierten Personen erhielten von ClinPhone den Randomisierungscode als passwortgeschützte Datei auf CD-ROM und als Ausdruck in einem versiegelten Umschlag: die Global-Quality-Management(GQM)-Abteilung von Actelion, Catalent Pharma Solutions (das auch für die Erstellung des Notfallumschlags verantwortlich war) und das Statistical Data Analysis Center. Um auf die CD-ROM zuzugreifen, musste das IVRS kontaktiert und das Passwort angefordert werden. Das Passwort wurde nur an autorisierte Personen ausgegeben. Der Autorisierungscode sollte durch die Global-Quality-Management-Abteilung von Actelion erst dann gebrochen/entblendet und für die Datenanalyse zugänglich gemacht</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		werden, wenn die Studie geschlossen wäre, d. h. die Studie vollständig, die Protokollverletzungen bestimmt und der klinische Datensatz als vollständig, korrekt und festgesetzt bestimmt wäre.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem mithilfe von Interactive Voice Response (IVR) oder Interactive Web Response (IWR). Das genannte Randomisierungssystem wurde durch einen unabhängigen Dienstleister, ClinPhone Plc. (Vereinigtes Königreich), bereitgestellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a + b) Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.</p> <p>c) Das CEC bewertete alle Mortalitäts- und Morbiditätsereignisse in verblindeter Art und urteilte (zustimmend oder ablehnend), ob diese Ereignisse in die Analyse des primären Endpunktes aufgenommen werden sollten. Zusätzlich urteilte das CEC darüber, ob Todesfälle, die für den primären Endpunkt gewertet wurden, durch PAH ursächlich ausgelöst wurden.</p> <p>Untersucher und Studienmitarbeiter sollten verblindet bleiben, auch wenn der Patient sich weigerte, an den Studienprozeduren teilzunehmen, ein unerwünschtes Ereignis auftrat oder er starb. Lediglich wenn der Patient einen medizinischen Notfall erlebte, dessen Behandlung durch die Kenntnis der Studienmedikation verbessert werden konnte, wurde die Verblindung aufgehoben.</p> <p>Im Falle einer Notfallentblindung wurde die Studienmedikation des Patienten mithilfe des IVRS-/IWRS-Entblindungsprozesses und anhand seiner Randomisierungsnummer identifiziert. Die Durchführung einer Entblindung während der Studie musste durch den Untersucher klar begründet und erklärt werden. In jedem Fall musste Actelion so schnell wie möglich von der Entblindung informiert werden. War eine Entblindung über das IVRS nicht möglich, musste der Klinische Projektleiter bei Actelion den GQM-Assistenten kontaktieren, um den Entblindungsprozess zu initiieren. Der GQM-Assistent war angewiesen, die Entblindung zu überwachen und sie in einem Logbuch zu vermerken, das nur ihm zugänglich war. Entblindungen mussten detailliert mit Datum und Zeit der Entblindung sowie der Unterschrift des Untersuchers berichtet werden. Dieser Bericht wurde dem Fallberichtsformular angehängt. Am Ende der Studie wurden diese Informationen bei Actelion archiviert.</p> <p>Von Actelion berichtete unerwartete schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen, wurden systematisch entblindet und den verantwortlichen Gesundheitsbehörden, internationalen Ethikkomitees, institutionellen Review-Boards sowie den Untersuchern in Übereinstimmung mit geltenden Regularien übermittelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Nullhypothese war unabhängig von der getesteten Dosierung Macitentan (3 mg oder 10 mg), sodass kein Unterschied zwischen Macitentan und Placebo im Risiko für das erste Auftreten eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bis EOT (dem primären Endpunkt) besteht.</p> <p>Um den studienübergeordneten α-Fehler auf einem zweiseitigen, „beweiskräftigen“ (und statistisch hoch signifikanten) Niveau von 0,01 zu kontrollieren, wurde jeder Vergleich zwischen aktiver Medikation und Placebo zu einem nominalen α-Fehler-Niveau von 0,005 (zweiseitig) nach Bonferroni, ausgehend vom primären Endpunkt, getestet.</p> <p>Alternativ konnte die Studie „positiv“ zu einem globalen Signifikanzniveau von 0,05 (statistisch signifikant) erklärt werden. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen nach Bonferroni, wurde der Vergleich zwischen aktiver Medikation und Placebo zu einem nominalen α-Fehler-Niveau von 0,025 (zweiseitig), ausgehend vom primären Endpunkt, getestet.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch für jede Dosierungsgruppe in der Reihenfolge der Endpunkte 6-MWD (Wilcoxon Rangsummentest), WHO-/NYHA-Klasse (nach Fishers exaktem Test), Zeit bis zu Tod oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT und Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT und EOS (jeweils Log-Rank-Test). Statistische Signifikanz wurde nur angenommen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das vordefinierte nominale Signifikanzniveau ($p < \alpha/2$, zweiseitig) wurde für den primären Endpunkt der gleichen Dosierungsgruppe erreicht. - Das vordefinierte nominale Signifikanzniveau ($p < \alpha/2$, zweiseitig) wurde für alle in der Sequenz vorrangigen Endpunkte der gleichen Dosierungsgruppe erreicht. <p>Je Dosierungsgruppe war α zweiseitig 0,01 für eine beweiskräftige und 0,05 für eine positive Studie.</p> <p>p-Werte, die außerhalb der vordefinierten kontrollierten Sequenz berechnet wurden, besitzen eine rein deskriptive Bedeutung.</p> <p>Aufgrund der hierarchisierten Testprozedur war keine weitere Adjustierung des α-Fehlers notwendig. Konfirmatorische Ansprüche können nicht aufgrund von Variablen getroffen werden, die in der Reihenfolge niedriger oder gleich der Variablen sind, für die die Nullhypothese als erstes nicht abgelehnt werden konnte.</p> <p>Die Wirksamkeitendpunkte wurden anhand der All-randomized-Population (alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie Studienmedikation erhalten hatten oder nicht) analysiert. Um den Behandlungseffekt durch Macitentan gegenüber Placebo im primären Endpunkt zu bestimmen, wurde der Log-Rank-Test ohne Adjustierung für Kovariate angewandt. Der Behandlungseffekt wurde mithilfe des Cox-proportional-hazard-Modells abgeschätzt. Alle Zeit-bis-zum-Ereignis-Variablen wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt.</p> <p>Die explorativen Endpunkte wurden deskriptiv analysiert.</p> <p>Für die Sicherheitsdaten wurde die All-treated-Population (alle randomisierten Patienten, die Medikation erhielten) ausgewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppenanalysen wurden für die Wirksamkeits- und die Sicherheitsendpunkte durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> - PAH-Therapie(n) zur Basiswertbestimmung: Patienten mit oder ohne begleitende PAH-Therapie(n), d. h. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Iloprost, Beraprost, Epoprostenol oder Treprostinil zum Zeitpunkt der Basiswertbestimmung - Geschlecht - Rasse: weiß, asiatisch oder andere (einschließlich schwarz, hispanisch oder irgendeine andere Rasse) - PAH-Ätiologie zum Zeitpunkt der Basiswertbestimmung: idiopathisch, familiär, mit HIV-Infektion, Arzneimitteln und Toxinen, Bindegewebserkrankungen oder angeborenem einfachen Herzfehler assoziierte PAH - Geographische Region: Nordamerika, Westeuropa/Israel, Osteuropa/Türkei, Asien oder Lateinamerika
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<ul style="list-style-type: none"> a) 742 Patienten wurden randomisiert, 250 auf Placebo, 250 auf 3 mg Macitentan und 242 auf 10 mg Macitentan. b) 741 Patienten erhielten die geplante Intervention, 249 Placebo, 250 3 mg Macitentan 242 10 mg Macitentan. c) In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt (siehe Punkt a).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-41)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Untersuchung: 25. Mai 2008 Letzter Patient, letzte Untersuchung: 15. März 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

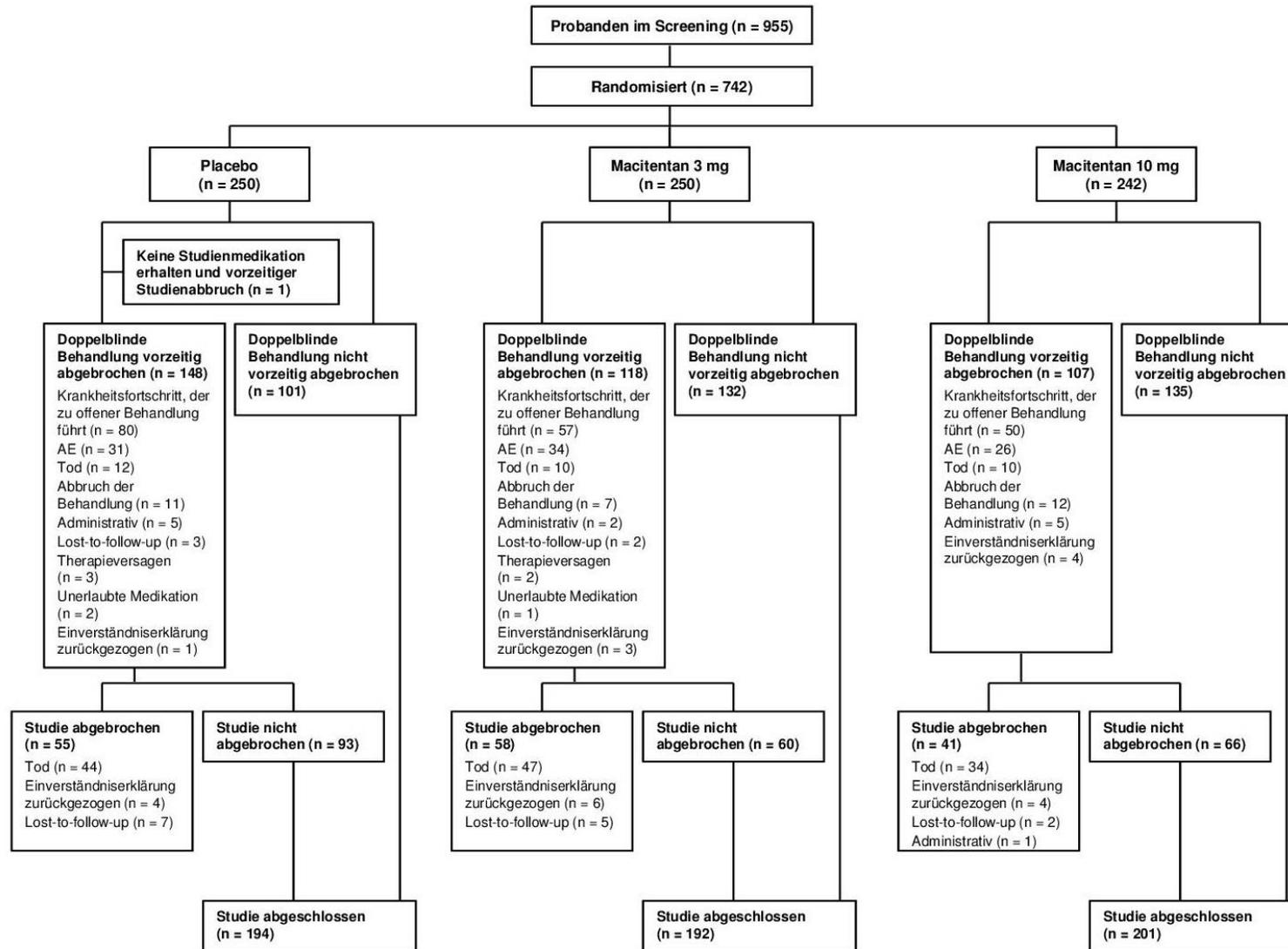


Abbildung 4-41: Patientenfluss in SERAPHIN

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SERAPHIN

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve cliNical outcome (SERAPHIN)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht inkl. Studienprotokoll zur Studie [3]	A
Pulido et al. 2013 [60]	B
Channick et al. 2013 [63, 68]	C
Mehta et al. 2013 [62]	D
Channick et al. 2014 [69]	E

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*

- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Zeit bis Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu

beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines AEs mit tödlichem Ausgang**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung der 6MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Anteil an Patienten, die eine 6MWD \geq 380 m erreichen oder erhalten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Ersetzung fehlender Werte wurde nicht vorgenommen und wird auch nicht durch das gewählte statistische Verfahren berücksichtigt. Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Macitentan-Arm ist jedoch höchstens von einer Verzerrung zugunsten von Placebo auszugehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren verblindet; es liegen keine Hinweise auf ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen, vor.

Jedoch wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen, und das eingesetzte statistische Verfahren berücksichtigt diese fehlenden Werte auch nicht. Somit ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotential muss mit hoch angenommen werden.

Endpunkt: Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren verblindet; das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Weiterhin ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisunabhängige Berichterstattung, jedoch liegen sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. So setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden. Hier findet jedoch eine Auswertung des

Zeitraums bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt muss daher mit hoch angenommen werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Macitentan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm die Ergebnisse höchstens zuungunsten von Macitentan verzerrt werden.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren verblindet; das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Weiterhin ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisunabhängige Berichterstattung, jedoch liegen sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. So setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraums bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des

Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt muss daher mit hoch angenommen werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Macitentan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm die Ergebnisse höchstens zuungunsten von Macitentan verzerrt werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren verblindet; das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Weiterhin ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisunabhängige Berichterstattung, jedoch liegen sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. So setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden. Hier findet jedoch eine

Auswertung des Zeitraums bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt muss daher mit hoch angenommen werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Macitentan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm die Ergebnisse höchstens zuungunsten von Macitentan verzerrt werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden [70]. Hier findet jedoch eine Auswertung des Zeitraumes bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patient als auch Prüfarzt waren verblindet; das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Weiterhin ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisunabhängige Berichterstattung, jedoch liegen sonstige endpunktspezifische Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. So setzt die Auswertung eines Endpunktes in Form von Risk Ratios samt zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen voraus, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden. Hier findet jedoch eine

Auswertung des Zeitraums bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären Endpunktes, d. h. zum Zeitpunkt des patientenindividuellen Endes des Behandlungszeitraums (EOT) statt und damit eben nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt muss daher mit hoch angenommen werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Macitentan-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm die Ergebnisse höchstens zuungunsten von Macitentan verzerrt werden.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Macitentan und Placebo waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Untersucher, Studienmitarbeiter, Patienten, Monitore, Angestellte von Actelion und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: