

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**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: Macitentan

Datum der Veröffentlichung: 2. Mai 2014

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	7
1. Einführung	9
2. Nutzenbewertung.....	11
2.1. Fragestellung	11
2.2. Zulassungsbegründende Studien.....	11
2.3. Liste der verwendeten Quellen	12
2.4. Studiencharakteristika.....	13
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	20
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen	42
2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU.....	67
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	69
3.1. Design und Methodik der Studie SERAPHIN.....	69
3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit.....	70
3.3. Unerwünschte Ereignisse.....	76
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
Zusammenfassung der Bewertung.....	79
Referenzen.....	81

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (hier nur pulmonal arterielle Hypertonie), überarbeitete WHO-Klassifikation
- Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie modifiziert nach der funktionellen NYHA-Klassifikation entsprechend der WHO 1998
- Tabelle 3: Charakterisierung der Studie SERAPHIN
- Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention
- Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation, all-randomized-Population
- Tabelle 6: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
- Tabelle 7: Verzerrungspotential der Endpunkte
- Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität
- Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität
- Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse
- Tabelle 12: Allgemeine Angaben
- Tabelle 13: Ergebnisse zur Mortalität
- Tabelle 14: Überblick über Angaben zur Mortalität in SERAPHIN
- Tabelle 15: Ergebnisse zur Morbidität
- Tabelle 16: Veränderung der Lebensqualität von Baseline bis Monat 6 (SF-36)
- Tabelle 17: Borg-Dyspnoe-Index zu Monat 6
- Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE
- Tabelle 19: Unerwünschte Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm bis EOT + 28 Tage
- Tabelle 20: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens zwei Patienten in der Macitentan-Gruppe bis EOT + 28 Tage aufgetreten waren
- Tabelle 21: Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse
- Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss in SERAPHIN

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH

Abbildung 6: Vergleich des Behandlungseffektes im SF-36 mit und ohne Imputation

Abbildung 7: Zeit bis zum ersten UE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist

Abbildung 8: Zeit bis zum ersten UE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist

Abbildung 9: Zusammensetzung des kombinierten Endpunkts Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses von Behandlungsbeginn bis EOT

Abkürzungsverzeichnis

6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke (6-min walk distance)
6-MWT	6-Minuten-Gehtest (6-min walk test)
CEC	Clinical Event Committee
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EOS	End of Study
EOT	End of Treatment
EPAR	European Public Assessment Report
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist/en
FDA	Food and drug administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
N	Anzahl
NNT	Number Needed to Treat
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAPm	pulmonal-arterieller Druck
PDE-5	Phosphodiesterase-5
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation
SF-36	Short-form 36

SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Hintergrund

Macitentan ist zugelassen als Arzneimittel 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Macitentan zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Macitentan in seiner Sitzung am 29. April 2014 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. Januar 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Mai 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Die pulmonale Hypertonie ist gekennzeichnet durch einen Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (PAPm) > 25 mmHG und den pulmonal vaskulärem Widerstand. Dadurch kommt es zu Rechtsherzversagen und vorzeitigem Tod. Ein Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie ist die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), die wiederum in verschiedene Gruppen unterteilt wird (siehe Tabelle 1) (Galiè et al., 2009).

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (hier nur pulmonal arterielle Hypertonie), überarbeitete WHO-Klassifikation

1	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1	Idiopathische PAH
1.2	Hereditäre PAH
1.2.1	BMPR2-Mutationen
1.2.2	ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiektasie)
1.2.3	Unbekannte Mutationen
1.3	Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4	Assoziiert mit:
1.4.1	Bindegewebserkrankungen
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	Portaler Hypertension
1.4.4	Angeborenen Herzfehlern
1.4.5	Schistosomiasis
1.4.6	Chronisch hämolytischer Anämie
1.5	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

Die PAH ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von 2 bis 7 Personen pro eine Million (Twiss et al., 2013). Häufige Symptome der PAH sind Dyspnoe, Kreislaufstörungen bis hin zur Synkope, Angina pectoris, Müdigkeit, Ödeme (peripher), zunehmende Verengung der Lungenstrombahn und progrediente Belastung des rechten Herzens, welche zu Rechtsherzversagen führt (Galiè et al., 2009). Das 1-, 3-, und 5-Jahres-Überleben liegt für Patienten mit PAH bei etwa 86 %, 69 % und 61 % (Thenappan et al., 2010).

In der pulmonalen Hypertonie werden unterschiedliche klinische Schweregrade definiert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie modifiziert nach der funktionellen NYHA-Klassifikation entsprechend der WHO 1998

Funktions- klasse	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.

Als Hintergrundtherapie werden in der PAH orale Antikoagulantien für Patienten mit idiopathischer PAH und Diuretika zur symptomatischen Behandlung von Rechtsherzinsuffizienz eingesetzt. Darüber hinaus wird Sauerstoff empfohlen, um die Sauerstoffsättigung von mehr als 90 % zu halten. Calcium-Kanal-Blocker sind nur für Patienten mit Vasoreagibilität geeignet. Für Patienten, die keine ausreichende Vasoreagibilität aufweisen und ein geringes Risiko haben oder Patienten, die nicht mehr auf Calcium-Kanal-Blocker ansprechen, empfiehlt die Leitlinie der American College of Cardiology Foundation Task Force und der American Heart Association den Einsatz von oralen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) oder Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer) (McLaughlin et al., 2009b). Sprechen diese Patienten auf die Behandlung nicht an wird in der Zweitlinie und für Patienten mit hohem Risiko und ohne ausreichende Vasoreagibilität bereits in der Erstlinie der Einsatz von intravenösen Prostazyklin-Analoga empfohlen. Am Ende der Therapiekaskade steht für Patienten mit hohem Risiko und Therapieversagen mit den zuvor genannten Optionen die atriale Septostomie und Lungentransplantation.

2. Nutzenbewertung

2.1. Fragestellung

Macitentan (Opsumit[®]) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus folgende Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Macitentan 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.

Macitentan ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und ist in der Dosierung 10 mg zugelassen.

2.2. Zulassungsbegründende Studien

Pivotalstudie

- AC-055-302 SERAPHIN: *Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve clinical outcome.* Die SERAPHIN Studie ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, ereignisgetriebene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Erfassung der Wirksamkeit (Morbidität und Mortalität) von Macitentan bei Patienten mit symptomatischer PAH. Die Patienten wurden im 1:1:1-Verhältnis auf die drei Behandlungsgruppen (3 mg Macitentan, 10 mg Macitentan, Placebo) randomisiert.

Supportive Studien

- Dosisfindungsstudie AC-055-201: *A multi-center, double-blind, randomized, placebo- and active-controlled, parallel group, dose-ranging study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of ACT-064992 in subjects with mild-to-moderate essential hypertension.* Es wurde keine Dosisfindungsstudie bei Patienten mit PAH durchgeführt. Stattdessen wurde die hämodynamische Wirksamkeit von Macitentan zur Blutdrucksenkung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie getestet. Die dabei zugrunde liegende und auf einer Studie zu Bosentan basierende Annahme war, dass eine wirksame Dosis bei systemischer Hypertonie auch hämodynamische Wirksamkeit bei PAH-Patienten zeige. Im EPAR zu Macitentan wurden die Daten der Dosisfindungsstudie AC-055-201 zur Bewertung der Sicherheit von Macitentan zusätzlich zu den Ergebnissen der Studie SERAPHIN betrachtet.

- AC-055-303 SERAPHIN-OL: *Long-term Extension Study of the SERAPHIN Study, to Assess the Safety and Tolerability of ACT 064992 in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension.* Patienten, bei denen eine Verschlechterung der PAH (Erreichen des primären Endpunktes) zur Beendigung der (doppelblinden) Behandlungsphase geführt hatte, konnten anschließend nach schriftlicher Zustimmung durch den pU 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. Bei SERAPHIN-OL handelt es sich um eine unkontrollierte Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit von Macitentan bei Patienten mit PAH. Im EPAR zu Macitentan wurden die Daten der Studie SERAPHIN-OL zur Bewertung der Sicherheit von Macitentan zusätzlich zu den Ergebnissen der Studie SERAPHIN betrachtet.
- AC-055B201 (MUSIC): *A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, parallel group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of macitentan in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* Die AC-055B201/MUSIC Studie ist eine Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Dosis Macitentan (10 mg) gegenüber Placebo bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose. Im EPAR zu Macitentan wurden die Daten der Studie AC-055B201/MUSIC zur Bewertung der Sicherheit von Macitentan zusätzlich zu den Ergebnissen der Studie SERAPHIN betrachtet.

2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Macitentan wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Macitentan
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP, 2014)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie SERAPHIN

2.4. Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Macitentan basieren auf der Zulassungsstudie SERAPHIN. Die Studie SERAPHIN wird in Tabelle 3 charakterisiert.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie SERAPHIN

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Bei der SERAPHIN-Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgetriebene Phase-III-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 End of Treatment- (EOT-) Untersuchung erstreckte. Das Ende der Studie (EOS) wurde erreicht, nachdem das Ziel von 285 durch das Clinical Event Committee (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 Lost to Follow-Up erklärt wurden).</p> <p>Patienten, deren (doppelblinde) Behandlung in der Studie vorzeitig aufgrund klinischer Verschlechterung der PAH abgebrochen wurde und die die schriftliche Zustimmung des pU 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>
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ab 12 Jahre oder älter mit symptomatischer PAH der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse II bis IV • 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD)-Wert \geq 50 m. (In Übereinkunft mit dem SERAPHIN-Steuerungskomitee wurde die ursprünglich geplante Obergrenze des 6-MWD von 475 m aus dem Protokoll entfernt, da viele junge Patienten mehr als 475 m in sechs Minuten gehen konnten und dennoch an symptomatischer PAH litten). <p>Die PAH musste zu einer der Gruppen 1.1 bis 1.3 der Venediger Klassifikation zählen (1.1 bis 1.4 nach der überarbeiteten WHO-Klassifikation von 2008):</p> <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 pulmonalen Kreislauf, mindestens ein Jahr nach ihrer chirurgischen Korrektur ○ HIV-Infektionen ○ Medikamenten und Toxinen

Charakteristikum	Beschreibung						
	<p>Folgende PAH-Gruppen kamen für einen Einschluss in die Studie nicht infrage:</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 pulmonal-kapillarer Hämangiomatose assoziiert ist 						
Interventionen und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="403 801 1404 1048"> <thead> <tr> <th data-bbox="403 801 715 846">Placebo, N=250</th> <th data-bbox="722 801 1050 846">Macitentan 3 mg, N=250</th> <th data-bbox="1058 801 1404 846">Macitentan 10 mg, N=242</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 857 715 1048">Placebo, 1 Filmtablette täglich, oral + ggf. bestehende PAH-Therapie (Hintergrundtherapie)</td> <td data-bbox="722 857 1050 1048">Macitentan, 1 Filmtablette à 3 mg täglich, oral + ggf. bestehende PAH-Therapie (Hintergrundtherapie)</td> <td data-bbox="1058 857 1404 1048">Macitentan, 1 Filmtablette à 10 mg täglich, oral + ggf. bestehende PAH-Therapie (Hintergrundtherapie)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="403 1093 1404 1126">Insgesamt wurden 742 Patienten in die Studie aufgenommen.</p>	Placebo, N=250	Macitentan 3 mg, N=250	Macitentan 10 mg, N=242	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)
Placebo, N=250	Macitentan 3 mg, N=250	Macitentan 10 mg, N=242					
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)					
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p data-bbox="403 1137 1404 1193">Studiendauer: 25. Mai 2008 – 15. März 2012 (Letzte Untersuchung des letzten eingeschlossenen Patienten)</p> <p data-bbox="403 1205 1404 1395">Die Studie wurde in 158 Zentren in 39 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, 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</p>						
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p data-bbox="403 1406 1404 1507">Primärer Endpunkt: Reduktion des Risikos für ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis (untersucht als Zeit vom Beginn der Behandlungsphase bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bis zu EOT).</p> <p data-bbox="403 1518 1404 1552">Der primäre Endpunkt setzt sich zusammen aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod oder Auftreten eines therapiebedingten unerwünschten Ereignisses (UE) mit tödlichem Ausgang, das innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftrat oder • Atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie oder • Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation oder • 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 oder • Andere Verschlechterung der PAH 						

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert, bestätigt durch zwei 6-MWDs, die an unterschiedlichen Tagen innerhalb von zwei Wochen durchgeführt wurden <p style="margin-left: 20px;">und</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <p style="margin-left: 20px;">und</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments (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) ▪ ERA (z. B. Bosentan, Ambrisentan) ▪ Intravenöse Diuretika <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung 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 UE mit tödlichem Ausgang wegen PAH, der bis zu vier Wochen nach EOT auftritt <p style="margin-left: 20px;">oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + sieben Tage <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT + sieben Tage oder Auftreten eines therapiebedingten UE mit tödlichem Ausgang, das bis zu vier Wochen nach EOT auftritt • Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS <p>Explorative Endpunkte</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 N-terminal pro-B type natriuretic peptide (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

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE bis zu 28 Tage nach EOT • Schwerwiegende UE (SUE) bis zu 28 Tage nach EOT • UE, die zu vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation führen • UE von besonderem 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>Subgruppenanalysen</p>	<p>Das Studienprotokoll von SERAPHIN sah keine Subgruppenanalysen vor. Subgruppen wurden im klinischen Studienbericht post-hoc ausgewertet und im Dossier dargestellt. Die folgenden Subgruppenanalysen wurden für die Wirksamkeits- und die Sicherheitsendpunkte durchgeführt:</p> <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 • Ethnizität: weiß, asiatisch oder andere (einschließlich schwarz, hispanisch oder irgendeine andere Ethnizität) • PAH-Ätiologie zum Zeitpunkt der Basiswertbestimmung: idiopathisch, familiär, mit HIV-Infektion, Arzneimitteln und Toxinen, Bindegeweberkrankungen oder angeborenem einfachen Herzfehler assoziierte PAH • Geographische Region: Nordamerika, Westeuropa/Israel, Osteuropa/Türkei, Asien oder Lateinamerika

Die ursprünglich geplante Fallzahl der SERAPHIN-Studie betrug 525 Patienten (175 Patienten pro Behandlungsgruppe). 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.

Am 9. Juni 2009 wurde nach einer geplanten, verblindeten erneuten Schätzung der Fallzahl festgestellt, 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. Tatsächlich wurden 742 Patienten mit PAH in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention

Intervention	Kontrolle
<p>Intervention 1: Macitentan 3 mg Formulierung: Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 3 mg Wirkstoff Anwendung: Einmal täglich</p> <p>Intervention 2: Macitentan 10 mg Formulierung: Filmtabletten zur oralen Aufnahme mit 10 mg Wirkstoff Anwendung: Einmal täglich</p>	<p>Intervention: Placebo Formulierung: Filmtabletten zur oralen Aufnahme, identisch im Aussehen zu Macitentan Anwendung: Einmal täglich</p>
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuretika: gemäß Studienprotokoll war die begleitende Therapie mit oralen Diuretika erlaubt – vorausgesetzt die Dosierung war seit mindestens drei Monaten vor Randomisierung stabil. 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. Hierfür wurde eine Protokolländerung vorgenommen. Während der Behandlungsphase waren Veränderungen der Dosierung erlaubt. <p>Die folgenden PAH wurden erlaubt, wenn die Dosierung seit mindestens drei Monaten vor Randomisierung stabil war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orale oder inhalierte Prostanoiden (z. B. Beraprost, Iloprost) • Orale Phosphodiesterase-Inhibitoren (z. B. Sildenafil) • Calcium-Kanal-Blocker • L-Arginin <p>Von jeder neuen Behandlung für PAH ohne dokumentierte Verschlechterung der PAH wurde während der Studiendauer stark abgeraten. Bei Einnahme einer zusätzlichen PAH-spezifischen Therapie ohne das vorherige Eintreten eines im Protokoll definierten Morbiditätsereignisses wurde die Studienmedikation nicht abgesetzt (es sei denn, die zusätzliche Therapie war ein ERA) und die Patienten wurden bis zu EOS weiter beobachtet.</p> <p>Unerlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • ERA (z. B. Bosentan und Ambrisentan), soweit sie nicht nach einer klinischen Verschlechterung der PAH und nach Absetzen der Studienmedikation initiiert wurden • Intravenöse oder subkutane Prostanoiden (z. B. Epoprostenol, Treprostinil), soweit sie nicht aufgrund eines Morbiditätsereignisses initiiert wurden • Spezifische Immunsuppressiva: Calcineurin oder mTOR-Inhibitoren (z. B. Cyclosporin A und Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus) • CYP3A-Induktoren (Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut) • Jedes Prüfpräparat außer der Studienmedikation 	

Abbildung 1: Patientenfluss in SERAPHIN

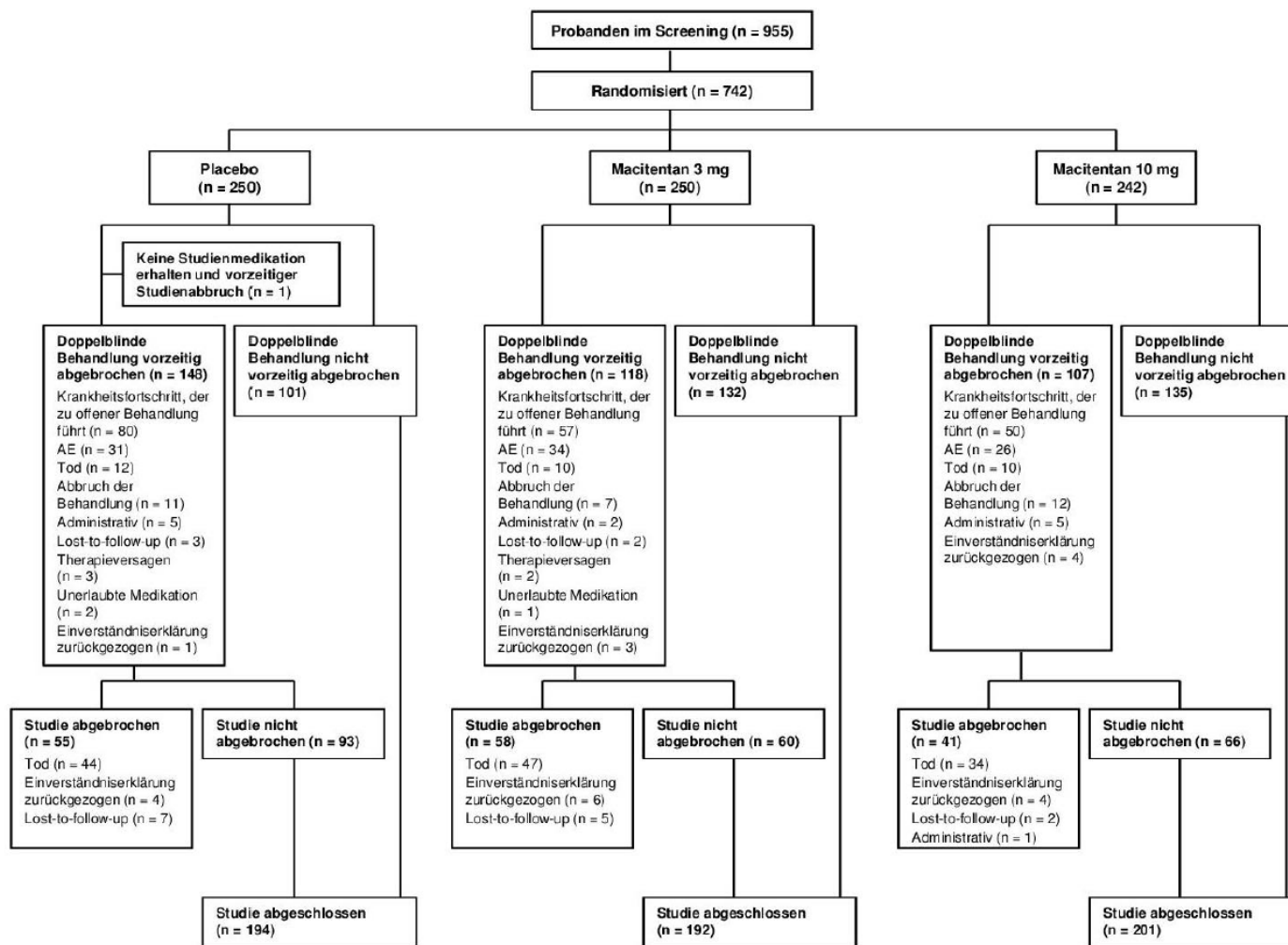


Abbildung 1 zeigt den Patientenfluss der Studie-SERAPHIN sowie die Gründe für den Abbruch der Studie.

Da Macitentan in der Dosierung 10 mg zugelassen ist, nicht aber in der Dosierung 3 mg, werden im Folgenden nur die Ergebnisse von Macitentan 10 mg dargestellt. Es wird auf die Dosierungsangabe 10 mg verzichtet, alle Angaben beziehen sich aber ausschließlich auf die 10 mg Dosierung.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation, all-randomized-Population

SERAPHIN	Macitentan, N=242	Placebo, N=249 ¹⁾
Alter		
Mittelwert	45,5	46,7
< 18 n (%)	6 (2,5)	7 (2,8)
18-64 n (%)	209 (86,4)	199 (79,9)
≥ 65 n (%)	27 (11,2)	43 (17,3)
Geschlecht n (%)	M 48 (19,8) W 194 (80,2)	M 65 (26,1) W 184 (73,9)
Ethnizität n (%)		
Kaukasier/weiß	135 (55,8)	131 (52,6)
Schwarz	6 (2,5)	8 (3,2)
Asiatisch	65 (26,9)	71 (28,5)
Hispanisch	35 (14,5)	37 (14,9)
Andere	1 (0,4)	2 (0,8)
Region n (%)		
Nordamerika	23 (9,5)	30 (12,0)
Westeuropa/Israel	48 (19,8)	50 (20,1)
Osteuropa/Türkei	62 (25,6)	59 (23,7)
Asien	68 (28,1)	68 (27,3)
Lateinamerika	41 (16,9)	42 (16,9)
Ätiologie n (%) ²⁾		
Idiopathisch	134 (55,6)	126 (51,0)
Angeboren	2 (0,8)	3 (1,2)
Bindegewebserkrankung	73 (30,3)	81 (32,8)
Angeborener Herzfehler	21 (8,7)	26 (10,5)
HIV-Infektion	6 (2,5)	3 (1,2)
Drogen/Medikamente und Toxine	5 (2,1)	8 (3,2)
WHO-/NYHA-Klasse n (%)		
I	1 (0,4)	0 (0)
II	120 (49,6)	129 (51,8)
III	116 (47,9)	116 (46,6)
IV	5 (2,1)	4 (1,6)
Begleitende PAH-Therapie n (%)		
Nein	88 (36,4)	95 (38,2)
Ja, darunter	154 (63,6)	154 (61,8)
Sildenafil	140 (57,9)	140 (56,2)
Tadalafil	2 (0,8)	2 (0,8)
Vardenafil	8 (3,3)	8 (3,2)
Iloprost	10 (4,1)	3 (1,2)
Beraprost	6 (2,5)	4 (1,6)

SERAPHIN	Macitentan, N=242	Placebo, N=249 ¹⁾
Zeit seit PAH Diagnose, Tage ¹⁾		
Mittelwert	951	942
Median ³⁾	476	460
6-MWD Mittelwert, Meter	362,6	352,4

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

²⁾ Es stehen Daten von 247 von 250 Patienten im Placebo-Arm und von 241 von 242 Patienten im Macitentan-Arm zur Verfügung

³⁾ Aufgrund der deutlichen Abweichung zum Mittelwert wird hier zusätzlich der Median berichtet.

Abkürzungen: 6-MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, M: männlich, NYHA: New York heart association, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, W: weiblich, WHO: world health organization

Die Baselinecharakteristika des Macitentan-Arms und des Placebo-Arms unterschieden sich nicht wesentlich. Im Placebo-Arm waren etwas mehr männliche Patienten als im Macitentan-Arm (26,1 % vs. 19,8 %) und etwas mehr Patienten über 65 Jahre (17,3 % vs. 11,2 %), dafür weniger im Alter zwischen 18 und 64 Jahre (79,9 % vs. 86,4 %) eingeschlossen.

63,6 % der Patienten im Macitentan-Arm und 61,8 % der Patienten im Placebo-Arm erhielten zusätzlich zur Studienmedikation eine weitere PAH-spezifische Therapie zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Insgesamt erhielten 99,6 % der Patienten im Macitentan-Arm und 97,6 % der Patienten im Placebo-Arm zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine weitere Therapie neben der Studienmedikation. Neben den PAH-spezifischen Therapien waren dies am häufigsten die Diuretika Furosemid (37,6 % Macitentan-Arm, 40,0 % Placebo-Arm) und Spironolacton (33,9 % und 30,8 %) sowie Warfarin (25,6 % und 26,8 %) und Digoxin (21,5 % und 18,0 %).

2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als relevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 6: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt
Mortalität
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS
Morbidität
Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses
Veränderung 6-MWD (vom Basiswert zu Monat 6, Anteil der Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichen oder halten konnten, Veränderung 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten)

Endpunkt
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6
Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT
Lebensqualität
Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 (SF-36)
Unerwünschte Ereignisse
UE bis zu 28 Tage nach EOT
SUE bis zu 28 Tage nach EOT
UE, die zu vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation führen
UE von besonderem Interesse (Leberstörungen und abnormale Leberfunktion, Senkung des Hämoglobins, Ödeme und Hypotonie) bis zu 28 Tage nach EOT

Abkürzungen: 6-MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, EOS: end of study, EOT: end of treatment, NYHA: New York heart association, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, SF-36: Short-form 36, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis, WHO: world health organization

Zusätzlich zu den vom pU im Dossier angegebenen Endpunkten wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index zu Monat 6 berichtet. Dieser Endpunkt war im Studienprotokoll geplant und wurde im Studienbericht dargestellt. Der Borg-Dyspnoe-Index wird der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet. In der Endpunktkategorie Mortalität wird zudem der Endpunkt Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS berichtet. Dieser Endpunkt war nicht im Studienprotokoll geplant, wurde aber im SAP eingeführt und im Studienbericht beschrieben. Im Dossier wurde dieser Endpunkt nicht aufgeführt.

Im Dossier wurden zusätzlich die Endpunkte Hospitalisierungen wegen PAH und Hospitalisierungen jeglicher Ursache berichtet. Diese Endpunkte waren nicht im Studienprotokoll geplant und wurden im Studienbericht nicht ausgewertet. Es handelt sich um eine Post-hoc-Auswertung, zu der im Dossier ein unveröffentlichtes Manuskript zitiert wurde (Channik et al., 2014). Die Daten aus dem Dossier konnten dem Manuskript jedoch größtenteils nicht entnommen werden und die Operationalisierung der Endpunkte wurde nicht ausreichend beschrieben. Diese beiden Endpunkte wurden daher nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt Hospitalisierung wegen PAH wurde zudem als Endpunktkomponente des sekundären Endpunkts Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT bereits berichtet.

2.5.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der SERAPHIN-Studie handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem von einem unabhängigen Dienstleister mithilfe von Interactive Voice Response oder Interactive Web Response. Die Randomisierung wurde nach Zentren stratifiziert. Jedem Patienten wurde ein strikt vertraulicher vierstelliger Randomisierungscode zugeteilt. 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 des pU und Auftragsunternehmen blieben von Zuteilung der Studienmedikation bis zu Datenbankschluss am 26. April 2012 verblindet. 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.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Endpunkte

Endpunkt	Verblindung	ITT adäquat	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig ¹⁾
Veränderung 6-MWD	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch
Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch
Veränderung der Lebensqualität (SF-36)	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Sicherheit	Ja	Ja	Nein	Ja ³⁾	Hoch

¹⁾ Das niedrige Verzerrungspotential gilt sowohl für den kombinierten Endpunkt als auch für die Endpunktkomponenten.

²⁾ In diesem Endpunkt wurden alle Todesfälle bis zum EOS erfasst, auch diejenigen, die nach dem EOT aufgetreten waren. In der Zeit nach EOT bekamen einige Patienten aus dem Placebo-Arm möglicherweise bereits Macitentan 10 mg im Rahmen der SERAPHIN-OL-Studie. Eine Verzerrung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

³⁾ Der pU gibt das Verzerrungspotential als hoch an, aufgrund der Auswertung von Risk Ratios zu einem nicht festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkts (EOT).

Abkürzungen: 6-MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, EOS: end of study, EOT: end of treatment, ITT: intention to treat, NYHA: New York heart association, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, SF-36: Short-form 36, WHO: world health organization

2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 9 bis 12.


Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang wurde bestimmt als Zeit vom Beginn der Behandlungsphase bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT + 7 Tage oder Zeit bis zum Auftreten eines therapiebedingten UE bis EOT + 7 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 7 Tage und dem EOS-Datum rechtszensiert. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt aus, dass Mortalität in der PAH als Endpunkt von besonderer Relevanz angesehen werde, da es sich bei der PAH um eine zurzeit unheilbare und letztlich tödliche Erkrankung handele. Das Hauptziel der Behandlung dieser Erkrankung stelle somit unstrittig die Verlängerung des Überlebens dar.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt entspricht der Definition der Mortalitätskomponente des zusammengesetzten primären Endpunkts. Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u> , der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
Endpunkt	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> 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.

Mortalität	
	<p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU führt aus, dass Mortalität in der PAH als Endpunkt von besonderer Relevanz angesehen werde, da es sich bei der PAH um eine zurzeit unheilbare und letztlich tödliche Erkrankung handele. Das Hauptziel der Behandlung dieser Erkrankung stelle somit unstrittig die Verlängerung des Überlebens dar.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Zu beachten ist, dass in diesem Endpunkt alle Todesfälle bis zum EOS erfasst wurden, auch diejenigen, die nach dem EOT aufgetreten waren. In der Zeit nach EOT bekamen einige Patienten aus dem Placebo-Arm möglicherweise bereits Macitentan 10 mg im Rahmen der SERAPHIN-OL-Studie.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>
Endpunkt	Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS wurde bestimmt als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod bis EOS wegen PAH. Patienten ohne Ereignis wurden zum EOS-Datum rechtszensiert, es sei denn sie waren aufgrund eines anderen Ereignisses als PAH verstorben. In diesem Falle wurden sie zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p>Der Endpunkt beinhaltet alle Todesfälle, die vom CEC als mit PAH assoziiert gewertet wurden und alle anderen Todesfälle assoziiert mit PAH, identifiziert auf Basis verblindeter Daten für Todesfälle zwischen EOT und EOS, die dem CEC nicht übermittelt wurden.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Der Endpunkt wurde nicht im Studienprotokoll geplant, wurde aber im SAP eingeführt und im Studienbericht beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> 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 (UE) mit tödlichem Ausgang, das innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Studienmedikation auftrat oder • Atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie oder • Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation oder • 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 oder • Andere Verschlechterung der PAH <ul style="list-style-type: none"> ○ Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert, bestätigt durch zwei 6-MWDs, die an unterschiedlichen Tagen innerhalb von zwei Wochen durchgeführt wurden und ○ 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 <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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) ▪ ERA (z. B. Bosentan, Ambrisentan) ▪ Intravenöse Diuretika

Morbidity	
	 <p>Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses</p> <ul style="list-style-type: none"> Tod ODER Atriale Septostomie ODER Lungentransplantation ODER Initiierung einer Prostanoidtherapie (i. v. oder s. c.) ODER Andere Verschlechterung der PAH <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung der 6-MWD um mind. 15 %, bestätigt durch zwei Tests an unterschiedlichen Tagen UND Verschlechterung der PAH-Symptome, mindestens einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder • Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens UND Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments, inklusive: <ul style="list-style-type: none"> • Orale oder inhalierte Prostanoiden • Orale PDE-5-Inhibitoren • ERA nach Abbruch der Studie • Intravenöse Diuretika
	<p>Die Beobachtungsphase des primären Endpunktes startete mit der ersten Einnahme der Studienmedikation und endete zum Zeitpunkt EOT + 7 Tage. Patienten, die vorzeitig die Behandlung abbrachen, ohne dass bei ihnen ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis aufgetreten war, wurden zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs plus 7 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 Clinical Event Committee (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 die Art des primären Endpunkt-Ereignisses und bestätigte, ob es sich um ein Mortalitätsereignis aufgrund der PAH handelte.</p> <p>Die Null-Hypothese (kein Unterschied zwischen Macitentan und Placebo) wurde in der primären Auswertung mittels Logrank-Test getestet. Das Auftreten des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer beschrieben. Es wurden entsprechend Bonferroni-Korrektur für die „positive study“¹⁾ Konfidenzgrenzen von 97,5 % festgelegt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass der kombinierte Endpunkt mit den Forderungen der später verfassten Empfehlungen des Dana-Point-Symposiums und der EMA übereinstimmen (McLaughlin et al., 2009b; EMA, 2009). Im Vergleich zu den Modellen des Dana-Point-Symposiums und der EMA wurde gemäß der Definition des pU bei der Operationalisierung des kombinierten Endpunktes auf Hospitalisierung 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.“</p> <p>Alle verwendeten Einzelkomponenten werden isoliert dargestellt und sind nach Ansicht des pU von ähnlicher Schwere. Bei keinem der Ereignisse handele es sich um einen (nicht validierten) Surrogatendpunkt; bei der Komponente „Andere Ver-</p>

Morbidität	
	<p>schlechterung der PAH“ sei dies mindestens durch den Einschluss der Bedingung „Notwendigkeit neuer PAH-Behandlung“ erreicht, die nicht als Surrogatendpunkt anzusehen sei. Es handele sich daher gemäß der Angaben des pU um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts weicht von den Empfehlungen des Dana-Point-Symposiums und der EMA in einigen Details ab.</p> <p>Der Vorschlag des Dana-Point-Symposiums für einen kombinierten Endpunkt „time to clinical worsening“ umfasst folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtsterblichkeit • Nicht-elektive Krankenhausaufenthalte aufgrund von PAH • Krankheitsprogression (6-Minuten Gehstrecke in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen um 15 % reduziert und Verschlechterung der functional class) <p>Der Vorschlag der EMA für den kombinierten Endpunkt „time to clinical worsening“ umfasst folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtsterblichkeit • Zeit bis zu nicht-geplanten Krankenhausaufenthalten aufgrund von PAH • Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung gemessen an mindestens einem der folgenden Parameter (Verschlechterung bei Bewegungstest, Verschlechterung der functional class, Symptome des Rechtsherzversagens) <p>Die Definition des Endpunkts durch den pU unterscheidet sich insofern von der der EMA, dass Hospitalisierungen nur zum Teil, bei atrialer Septostomie, Lungentransplantation und intravenöser oder subkutanen Prostanoid-Gabe in den Endpunkt eingehen. Der pU nennt dafür als Begründung, dass 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. Darauf macht auch das Dana-Point-Symposium aufmerksam und empfiehlt Hospitalisierungen aufgrund von PAH nur mit klar prädefinierten Kriterien zu berücksichtigen, etwa Hospitalisierung aufgrund der Initiierung einer intravenösen Prostanoidtherapie, Lungentransplantation oder Septostomie. Die Berücksichtigung von Hospitalisierungen wegen PAH durch den pU kann insofern als konsistent zu den Vorschlägen des Dana-Point-Symposiums betrachtet werden. Die Nichtberücksichtigung aller ungeplanten Hospitalisierungen führt im Vergleich zu Studien, in denen Hospitalisierungen Bestandteil des Endpunkts waren, möglicherweise zu einer Unterschätzung der Fallzahlen des primären Endpunkts. Einer eingeschränkten Berücksichtigung der Hospitalisierungen, wie sie der pU vorschlägt, kann jedoch insofern gefolgt werden, dass Unterschiede in den Gesundheitssystemen der verschiedenen Länder, die an der SERAPHIN-Studie beteiligt waren, zu einer unklaren Validität des Endpunkts Hospitalisierung führen.</p> <p>Die Definition des zusammengesetzten primären Endpunkts des pU unterscheidet sich von denen der EMA und des Dana-Point-Symposiums bezüglich der Definition der Verschlechterung der PAH. Während bei der Definition der EMA und des Dana-Point-Symposiums maximal zwei Merkmale zur Verschlechterung der PAH vorliegen müssen (Verschlechterung im Bewegungstest, Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse), müssen für den primären Endpunkt in der SERAPHIN-Studie alle drei definierten Verschlechterungen eintreten (Verschlechterung bei Bewegungstest und Verschlechterung der functional class oder Symptome des Rechtsherzversagens und Notwendigkeit einer neuen PAH-Medikation).</p>

Morbidität	
	<p>Die Konfidenzgrenzen wurden im Studienprotokoll zunächst als 99 % Konfidenzintervall geplant, nach Bonferroni-Korrektur mit zweiseitigem alpha von 0,005. Die Protokolländerung vom 23. September 2011 erlaubte zudem das Verwerfen der Nullhypothese unter einem Signifikanzniveau von 0,025¹). Die Auswertung des Endpunkts in der vorliegenden Nutzenbewertung basiert auf den Konfidenzgrenzen von 97,5 %.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Vom pU wurden keine Validierungsstudien zum Endpunkt vorgelegt. Die Rationale für die Auswahl der Endpunktkomponenten wird nicht angegeben. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Schwere nicht eindeutig ableiten.</p> <p>In einer prospektiven Studie von Frost et al. (2013) wurde der Zusammenhang von clinical worsening und Gesamtüberleben sowie Transplantation und atrialer Septostomie bei 3.001 Patienten mit PAH untersucht. Klinische Verschlechterung war definiert als Verschlechterung der WHO-/NYHA-Funktionsklasse, eine Reduktion des 6-MWD um mindestens 15 %, Hospitalisierung und Initiierung einer Prostatzyklintherapie. Nach 2 Jahren waren 583 Patienten verstorben. 426 Patienten starben nach einer klinischen Verschlechterung (128 nach einer Verschlechterung der WHO-/NYHA-Funktionsklasse, 118 nach einer Reduktion des 6-MWD um mindestens 15 %, 370 nach einer Hospitalisierung und 91 nach der Initiierung einer Prostatzyklintherapie). Patienten, die eine klinische Verschlechterung erlebten, hatten ein signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben im Vergleich zu Patienten, die sich nicht verschlechterten ($p < 0,001$). Der in der Studie von Frost et al. (2013) dargelegte Zusammenhang zwischen klinischer Verschlechterung und Mortalität ist nicht ohne weiteres auf die SERAPHIN-Studie übertragbar, da hier eine andere Definition der klinischen Verschlechterung zugrunde lag. Vor allem die Nichtberücksichtigung der Hospitalisierungen, die nicht mit atrialer Septostomie, Lungentransplantation oder Initiierung einer i. v. oder s. c. Prostanoid-Gabe in Zusammenhang standen, schränkt die Vergleichbarkeit mit der Studie von Frost et al. ein, zumal dort mit 370 von 583 Patienten ein Großteil der verstorbenen Patienten nach einer Hospitalisierung verstorben war.</p> <p>Die Endpunktkomponenten Tod, atriale Septostomie (indiziert bei Versagen der optimalen medikamentösen Therapie, persistierendem Rechtsherzversagen, rezidivierenden Synkopen, als Überbrückung bis zur Transplantation und wenn es keine andere therapeutische Option gibt (Keogh et al., 2009)) und Lungentransplantation können als patientenrelevant eingeordnet werden. Die Patientenrelevanz des Endpunkts Initiierung einer Prostanoidtherapie ist unklar. Die Prostanoidtherapie wird meist eingeleitet, wenn Patienten auf die first-line Behandlung, z. B. mit ERA, nicht mehr ansprechen oder wenn sie ein hohes Mortalitätsrisiko aufweisen. Die intravenöse Therapie mit Prostanoiden kann mit erheblichen Komplikationen aufgrund von Infektionen einhergehen (Ruan et al., 2010; McLaughlin et al., 2009a).</p> <p>Die Endpunktkomponente andere Verschlechterung der PAH setzt sich zusammen aus Verschlechterung der 6-MWD, Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens und Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments. Wie weiter unten erläutert, liegen keine ausreichenden Nachweise dafür vor, dass eine Veränderung des 6-MWD ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt wie etwa die Mortalität ist. Wie ebenfalls weiter unten beschrieben, kann die Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse möglicherweise als ein Surrogat für Mortalität gewertet werden. Das Auftreten oder die Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens sind nicht weiter definiert. Ereignisse gehen nur dann in den Endpunkt ein, wenn die Patienten mit Rechtsherzversagen auf die optimierte Therapie mit oralen</p>

Morbidität	Diuretika nicht ansprechen. Die Patientenrelevanz dieser Endpunktkomponente kann nicht abschließend beurteilt werden. Der pU legte keine Rationale für diese Endpunktkomponente vor. Die Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments zeigt in der Regel eine Verschlechterung der Erkrankung an oder ein Nachlassen des Ansprechens. Auch hier ist die Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.
Endpunkt	Veränderung der 6-MWD
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Veränderung des 6-MWD 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.</p> <p>Als Basiswert der 6-MWD wurde die Distanz des letzten zu Screening und Randomisierung 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 Worst-Case-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> <p>Veränderung des 6-MWD zu allen untersuchten Zeitpunkten</p> <p>Für die Veränderung der 6-MWD zu einzelnen Untersuchungen wurde eine Repeated-Measures-Analyse angewendet, um mithilfe von Mixed-Model-Methoden den adjustierten Gesamtbehandlungseffekt und den Behandlungseffekt je Untersuchung ohne Imputation oder Adjustierung der fehlenden Werte abzuschätzen.</p> <p>Anteil an Patienten, die eine 6-MWD von ≥ 380 m erreichen oder erhalten konnten</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.</p>

Morbidität	
	<p>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. Es wurde keine Imputation vorgenommen.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass basierend auf vorliegender Literatur davon auszugehen ist, dass der 6-MWT-Basiswert prognostischen Wert für die Mortalität und andere patientenrelevante Ereignisse besitzt. Jedoch scheine die Verbesserung dieses Wertes durch eine medizinische Intervention nicht mit einer besseren Prognose der PAH zu korrelieren. Der pU zitiert in diesem Zusammenhang eine 2010 durchgeführte 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 (Macchia et al., 2010). Zudem bestätigten Fritz et al. (2013), 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 besitze. Die Verbesserung der Gehstrecke unter Therapie ($\Delta 6$-MWD) zeige keine Korrelation mit der 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Zum gleichen Schluss kommt auch eine vom pU zitierte Meta-Analyse von Gabler et al. (2012), in der die Ergebnisse aus zehn RCTs ausgewertet wurden. Hier zeige 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 $\Delta 6$-MWD erklärt werden könne und damit die $\Delta 6$-MWD laut Aussage der Autoren einen „inadäquaten Surrogatendpunkt“ darstelle, der „möglicherweise nicht ausreichend ist, um alleine verwendet zu werden“ (Gabler et al., 2012).</p> <p>Umgekehrt ermögliche 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 % stelle einen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit dar, von dem gezeigt werden konnte, dass er indikativ für das Fortschreiten der PAH sei (Provencher et al., 2006).</p> <p>Wenngleich es sich bei der Verbesserung der 6-MWD nicht um ein Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität handele, so sei sie nach Meinung des pU doch als ein Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten von Bedeutung und stehe als solche in Verbindung mit den täglichen Aktivitäten der Patienten. Der pU argumentiert, dass die 6-MWD in der Nutzenbewertung von Pirfenidon, d. h. im Anwendungsgebiet „Idiopathische pulmonale Fibrose“ als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt sei (IQWiG, 2011; G-BA, 2012) und auch in der Nutzenbewertung von Macitentan zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Morbidität angeführt wird.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts 6-MWD entspricht den Vorgaben des Dana-Point-Symposiums (Mc Laughlin et al., 2009b).</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>In der Leitlinie der EMA zur Durchführung klinischer Studien beim Krankheitsbild PAH wird darauf hingewiesen, dass der minimale, klinisch relevante Unterschied des 6-MWD a priori adäquat definiert werden solle. Eine Angabe des minimalen, klinisch relevanten Unterschieds im 6-MWD ist dem Studienprotokoll der SERAPHIN-Studie oder dem Dossier nicht zu entnehmen. Für den primären End-</p>

Morbidität	
	<p>punkt wurde eine klinische Verschlechterung der PAH definiert, wenn die Ergebnisse des 6-MWD sich um 15 % verschlechterten. Eine ausreichende Validierung dieses Werts geht aus den Unterlagen des pU nicht hervor. In einer Studie von Gilbert et al. (2009) wurde post-hoc für Patienten mit PAH für die 6-MWD die minimal important difference (MID) bestimmt. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass eine Veränderung von 41 m einen klinisch relevanten Unterschied für den Patienten darstellen. Dieser Wert entspricht auch den Ergebnissen für MID bei Patienten mit chronischen Lungenkrankheiten mit 40 m (Redelmeier et al., 1997).</p> <p>Wie bereits in den Ausführungen des pU beschrieben, liegen keine ausreichenden Nachweise dafür vor, dass eine Veränderung des 6-MWD ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt ist, etwa für Mortalität (EMA, 2009). Die EMA empfiehlt, dass der Endpunkt 6-MWD gemeinsam mit weiteren Effektivitäts-Endpunkten erhoben werden kann, wenn die beantragte Indikation auf einen Effekt der klinischen Verschlechterung abzielt.</p>
Endpunkt	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</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 Basiswerts, 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 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. 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> <p>Definition der WHO-/NYHA-Klassen: siehe Kapitel 1. Einführung.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass in klinischen Studien, Beobachtungsstudien und Registeranalysen wiederholt eine Korrelation zwischen der WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung und der Mortalität beobachtet werden konnte (Benza et al., 2010; Sitbon et al., 2002; Benza et al., 2011; D’Alonzo et al., 1991; McLaughlin et al., 2002; McLaughlin et al., 2005; Swiston et al., 2010). Zudem sei eine Verbesserung aus höheren Klassen in die WHO-/NYHA-Klassen I und II prädiktiv für verbessertes Überleben (McLaughlin et al., 2009b), während die Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse mit einer erhöhten Mortalität korreliert sei (Nickel et al., 2012).</p> <p>Zudem definierten Behandlungsleitlinien die Verbesserung bzw. Stabilisierung der WHO-/NYHA-Klasse als eines der vorrangigen Ziele der PAH-Behandlung (McLaughlin et al., 2009a; Galie et al., 2009; Barst et al., 2009) und die regulatorischen Behörden sähen in der Langzeitverbesserung der WHO-/NYHA-Klasse einen klinisch signifikanten Endpunkt (EMA, 2009). Die funktionelle Klassifizierung nach WHO/NYHA ermögliche eine direkte Aussage über den klinischen Status und insbesondere auch die Symptome des Patienten (EMA, 2009) und stehe somit in unmittelbarem Zusammenhang mit seinen täglichen Aktivitäten. Es handele sich beim Endpunkt „Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse“ daher um einen patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität.</p>

Morbidität	
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die EMA empfiehlt die WHO-/NYHA-Klassifikation als Endpunkt für klinische Symptome, da für diese ein prognostisch prädiktiver Wert bei Patienten mit idiopathischer PAH nachgewiesen werden konnte (EMA, 2009). Eine Langzeitverbesserung der WHO-/NYHA-Klasse stellt demnach für die EMA einen klinisch signifikanten Endpunkt dar. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleiniger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. Die WHO-/NYHA-Klasse sei jedoch als Komponente der klinischen Verschlechterung oder als sekundärer Endpunkt vertretbar.</p> <p>Eine kürzlich erschienene Studie von Barst et al. (2013) untersuchte den prädiktiven Wert der Verbesserung der Funktionsklasse für das 3-Jahres-Überleben. Aus dem REVEAL-Register²⁾ wurden 982 Patienten mit idiopathischer oder familiärer PAH und PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen oder angeborenen Herzfehlern mit Funktionsklasse III kategorisiert in eine verbesserte, unveränderte oder verschlechterte Funktionsklasse bezüglich der Veränderung vom Basiswert bis zur 1-Jahres Follow-up-Untersuchung. Für die drei Gruppen wurde das 3-Jahres-Überleben erfasst. 27 % (n=263) der Patienten verbesserten ihre Funktionsklasse (in Gruppe I oder II), 66 % (n=645) verblieben in Klasse III und 8 % (n=74) verschlechterten sich in Klasse IV.</p> <p>Patienten mit verbesserter oder unveränderter Funktionsklasse hatten ein statistisch signifikant höheres 3-Jahres-Überleben als Patienten, deren Funktionsklasse sich verschlechterte (jeweils $p < 0,001$). Die Ergebnisse je nach PAH-Klassifikation (idiopathische oder familiäre PAH und PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen oder angeborenen Herzfehlern) unterschieden sich kaum im Vergleich zur Gesamtpopulation, nur in der Gruppe der Patienten mit angeborenen Herzfehlern und mit familiärer PAH konnte kein Überlebensunterschied zwischen den Patienten, die ihre Funktionsklasse verbessert hatten und jenen, die ihre Funktionsklasse behielten, festgestellt werden. Die Autoren gehen davon aus, dass die Ergebnisse einen klinisch relevanten Nutzen der WHO-/NYHA-Klassifikation nachweisen – trotz deren geringer Komplexität. Die Ergebnisse werden als konsistent mit vorherigen, kleineren Analysen beschrieben.</p> <p>Die vom pU angegebenen Studien sind Kohortenstudien, Registerauswertungen und Auswertungen zu prognostischen Faktoren aus RCTs zur PAH. In der zitierten prospektiven Kohortenstudie von Nickel et al. (2012) wurde der prognostische Wert der Veränderung der Funktionsklasse analysiert. Es waren 109 Patienten in Deutschland mit idiopathischer PAH eingeschlossen. Wie bei Barst et al. (2013) wurde in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen einer verbesserten Funktionsklasse und einem längeren Überleben bzw. einer verschlechterten Funktionsklasse und einem kürzeren Überleben nachgewiesen.</p> <p>Die vorliegenden Studien zeigen, dass die WHO-/NYHA-Klasse möglicherweise ein Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität darstellt. Das unkontrollierte Design der Studien reicht jedoch als Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht aus.</p>
Endpunkt	Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT
Operationalisierung und Validierung: Begründung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Zeit bis zum Tod wegen PAH oder zur Hospitalisierung wegen PAH wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und Tod wegen PAH oder der Hospitalisierung wegen PAH bis zu EOT + 7 Tage. Der Endpunkt umfasst auch ein</p>

Morbidität	
seitens des pU	<p>mit der Studienmedikation assoziiertes UE, welches zu einem Abbruch der Studienmedikation führte, mit tödlichem Ausgang bis 4 Wochen nach Abbruch der Studienmedikation. Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen dem Datum der Beendigung der Studienmedikation plus 7 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>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. Einige Patienten verstarben innerhalb von 4 Wochen nach EOT nach einer bestätigten Verschlechterung der PAH. Diese Patientendaten wurden nicht an das CEC übermittelt, da im primären Endpunkt kein Mortalitätsereignis erfasst wurde, wenn zuvor bereits eine Verschlechterung der PAH eingetreten war. Der kausale Zusammenhang zwischen dem Versterben und PAH konnte in diesen Fällen nicht nachgewiesen werden. Da diese Fälle der Verschlechterung der PAH mit Outcome Mortalität berichtet wurden, wird davon ausgegangen, dass die Todesfälle PAH-assoziiert sind. Der Zeitpunkt des Ereignisses ist dabei der Zeitpunkt der Verschlechterung der PAH mit letalem Ausgang.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU führt aus, dass Mortalität in der PAH als Endpunkt von besonderer Relevanz angesehen werde, da es sich bei der PAH um eine zurzeit unheilbare und letztlich tödliche Erkrankung handle. Das Hauptziel der Behandlung dieser Erkrankung stelle somit unstrittig die Verlängerung des Überlebens dar.</p> <p>Zur Patientenrelevanz der Endpunktkomponente Hospitalisierung führt der pU aus, dass das IQWiG in seinem allgemeinen Methodenpapier als patientenrelevant versteht, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (IQWiG, 2013). Entsprechend sei 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 würden.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass Mortalität nur dann erfasst wurde, wenn zuvor kein Hospitalisierungsereignis aufgrund von PAH eintrat.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Mortalität ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt. Es ist zu beachten, dass die PAH assoziierte Mortalität in diesem Endpunkt vermutlich unterschätzt wird, da Patienten, die nach einer Hospitalisierung aufgrund von PAH verstarben, nicht in der Endpunktkomponente Mortalität, sondern in der Endpunktkomponente Hospitalisierung erscheinen. Die Endpunktkomponente Mortalität bildet damit vermutlich nicht die tatsächliche PAH-assoziierte Mortalität ab.</p> <p>Eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten kann als patientenrelevant angesehen werden. Aufgrund des international unterschiedlichen Versorgungskontexts und der sich daraus möglicherweise ergebenden unterschiedlichen Behandlungs- und Einweisungspraktiken ist jedoch die Validität dieses Endpunkts fraglich.</p>

¹⁾ Siehe zur statistischen Auswertung Kapitel 2.6

²⁾ REVEAL-Register: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management. Das Register enthält Patienten mit neu oder kürzlich diagnostizierter PAH.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Veränderung der Lebensqualität
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> 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 (physical und mental component summary scores) 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> <ul style="list-style-type: none"> • 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>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>

Lebensqualität														
	<p>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>			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												
	<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>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass neben der Verlängerung des Überlebens und der Verbesserung der Symptome laut den Empfehlungen des 4th World Symposium on PAH ein weiteres Hauptziel der PAH-Behandlung die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sei (McLaughlin et al., 2009a). Dies werde auch durch die EMA in ihrer Leitlinie zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln in der PAH gestützt, da PAH-Arzneimittel aufgrund ihrer Darreichungsform (z. B. als belastende kontinuierliche intravenöse Infusion) oder assoziierter Nebenwirkungen negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben können (EMA, 2009).</p> <p>Der pU macht darauf aufmerksam, dass generische Fragebögen, die nicht spezifisch für den Einsatz bei Patienten mit PAH validiert wurden, möglicherweise für die Patienten wichtige Probleme/Symptome nicht erfassen. Veränderungen im Gesundheitszustand führten daher nicht unbedingt zu einer Veränderung der Lebensqualität (Chen et al., 2008). Bis zum jetzigen Zeitpunkt sei jedoch kein für die PAH spezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt worden. Der CAMPHOR-Fragebogen, der spezifisch für eine Population mit pulmonalem Bluthochdruck entwickelt wurde (McKenna et al., 2008), sei möglicherweise nur sehr eingeschränkt in PAH-Studien einsetzbar, da die Validierungspopulation auch Nicht-PAH-Patienten enthalten habe und es unklar sei, ob in allen Kategorien der pulmonalen Hypertonie die gleichen Items angewendet werden sollten (Rubenfire et al., 2009). Zudem seien die Anwendungsmöglichkeiten von CAMPHOR aufgrund limitierter Antwort-Optionen und der Tatsache, dass er nur in wenigen anderen Sprachen als Englisch verfügbar sei, eingeschränkt.</p>													
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Das Dana-Point-Symposium schlägt vor, neben generischen auch krankheitsspezifische Fragebögen zu berücksichtigen. Unter anderem wird empfohlen, auch typische Symptome der PAH über Lebensqualitätsfragebögen zu erfassen, etwa die Dyspnoe. Hier wird der Borg-Score vorgeschlagen, der vom pU auch erfasst aber nicht im Dossier abgebildet wurde. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Borg-Scores ergänzend dargestellt.</p> <p>Das einzige etablierte krankheitsspezifische Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist derzeit der CAMPHOR-Fragebogen. Der CAMPHOR-Fragebogen wurde 2006 erstmalig veröffentlicht (McKenna et al., 2006) und 2008 für die USA validiert (Gomberg-Maitland et al., 2008). Der Fragebogen misst in 65 Items (Beeinträchtigung: 25; körperliche Funktionsfähigkeit: 15; Lebensqualität: 25) die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Es ist zu beachten, dass dieser Fragebogen nicht ausschließlich an Patienten mit PAH, sondern an Patienten mit verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie validiert wurde.</p>													

Lebensqualität	
	<p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder <u>einer Verbesserung der Lebensqualität</u>.“ Lebensqualität ist somit grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p>Der SF-36 ist für Patienten mit PAH nicht validiert. Es liegen aus früheren Studien Hinweise darauf vor, dass der SF-36 bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit der WHO-/NYHA-Funktionsklasse und der 6-MWD korreliert, aber nicht mit hämodynamischen Parametern (Chua et al., 2006). In einer Studie von Gilbert et al. (2009) wurden anhand einer Kohorte von 278 symptomatischen Patienten mit PAH post-hoc für vier Skalen des SF-36, die als besonders geeignet für Patienten mit PAH angesehen wurden, minimal important differences (MID) bestimmt. Dafür wurden die Skalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität ausgewählt. Für die körperliche Funktionsfähigkeit ergab sich eine MID von 13, für die körperliche Rollenfunktion eine MID von 25, für die soziale Funktionsfähigkeit eine MID von 21 und für die Vitalität eine MID von 15 Punkten. Trotz methodischer Limitationen der Studie deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine relevante Veränderung des Gesundheitsstatus der Patienten nur durch relativ große Unterschiede im SF-36 abgebildet wird.</p> <p>In einer Studie von Twiss et al. (2013) wurden die psychometrischen Eigenschaften des SF 36 denen des CAMPHOR-Fragebogens bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie gegenübergestellt. Es wurden 65 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 61 mit PAH. 81 % der Patienten befanden sich zum Einschluss in die Studie in den WHO-/NYHA-Klassen II und III. Für die SF-36 Skalen körperlicher Schmerz, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion wurden hohe Ceilingeffekte beobachtet, welche suggerieren, dass die Patienten keine erheblichen gesundheitlichen Probleme aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass diese Skalen nicht gut geeignet sind, um die Schwere der Erkrankung der Patienten abzubilden. Die Test-Retest-Reliabilität, die abbildet, ob der Fragebogen konsistente Ergebnisse liefert, wenn der Patient den Fragebogen erneut ausfüllt, ohne dass sich sein Gesundheitszustand verändert hat, war für den SF-36 gut für die körperliche Funktionsfähigkeit und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Für die anderen sechs Domänen des SF-36 war die Test-Retest-Reliabilität hingegen schlecht, was darauf hindeutet, dass diese Domänen ein hohes Maß an zufälligen Messergebnissen und Messunsicherheiten aufweisen. Die Studie von Twiss et al. (2013) kommt zu dem Schluss, dass nur die SF-36 Domänen körperliche Funktionsfähigkeit und allgemeine Gesundheitswahrnehmung dazu geeignet sind, die Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie abzubilden. Die psychometrischen Eigenschaften des CAMPHOR-Fragebogens wurden als wesentlich besser und geeignet für die Messung der Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingeschätzt. Die Validität des SF-36 für die Messung der Lebensqualität bei Patienten mit PAH ist nach derzeitigem Wissensstand nicht ausreichend belegt.</p>
Endpunkt	Borg-Dyspnoe-Index
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</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 Basiswerts, der bis zum letzten Tag des Monat-6-Fensters erhoben wurde (d. h. zwischen Studientag</p>

Lebensqualität	
	<p>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>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der Borg-Dyspnoe-Index wird im Dossier nicht aufgeführt.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Borg-Skala ist ein psychophysisches Maß, mithilfe dessen Patienten Symptome berichten können, die mit einer aktuellen körperlichen Aktivität, z. B. Übung, verbunden sind. Der Fragebogen besteht aus einer Frage: „How much difficulty is your breathing causing you right now?“. Die Borg-Skala stuft Atemnot auf einer Skala von 0-10 ein, wobei 0 überhaupt keine Beeinträchtigung und 10 eine sehr, sehr schwere Beeinträchtigung umschreiben. Basierend auf retrospektiven Analysen wurde eine MID von 1 diskutiert (Ries, 2005).</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Das Dana-Point-Symposium schlägt vor, für die Lebensqualität neben generischen auch krankheitsspezifische Fragebögen zu berücksichtigen. Unter anderem wird empfohlen, auch typische Symptome der PAH über Lebensqualitätsfragebögen zu erfassen, etwa die Dyspnoe. Hier wird der Borg-Score vorgeschlagen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Borg-Scores ergänzend dargestellt. Eine Validierung bei Patienten mit PAH als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor.</p>

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie „Unerwünschte Ereignisse“

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Anzahl der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse (treatment emergent adverse events) bis EOT + 28 Tage.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) 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 UE wurde jegliches UE 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

Unerwünschte Ereignisse	
	<p>nach dem Beginn der Studie verschlechterten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Wirksamkeit in der Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit. • Ungewöhnliche Ergebnisse, z. B. EKG-Befunde, mussten als UE 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 UE 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 UE gezählt. Handelte es sich hierbei um ein schwerwiegendes Ereignis, musste es als SUE 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 Zweckmäßigkeitgründen. • Überdosierung der Studienmedikation oder der Hintergrundtherapie, die nicht zu Anzeichen oder Symptomen führten. <p>Die Intensität der UE wurde mittels einer dreistufigen Klassifikation vom Prüfarzt als mild, moderat oder schwer beschrieben. Erhöhte sich die Intensität eines UE während des Verlaufs der Studie, wurde lediglich die höchste Intensität berichtet. Verringerte sich die Intensität, wurde keine Veränderung der Schwere vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Das Ereignis ist möglicherweise für den Patienten wahrnehmbar, beeinflusst seine täglichen Aktivitäten aber nicht und erfordert üblicherweise keine Intervention. • Moderat: Das Ereignis führt möglicherweise zu Unbehagen beim Patienten, die Ausführung der täglichen Aktivitäten kann eingeschränkt sein, eine Intervention ist 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. <p>Ein mildes, moderates oder schweres UE 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.</p> <p>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.</p>

Unerwünschte Ereignisse	
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Die Unterteilung der Intensität der UE (mild, moderat, schwer) ist aufgrund der groben Einteilung, der Beurteilung durch den Prüfarzt und der mangelnden Definitionsschärfe der drei Kategorien als nicht valide anzusehen.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>
Endpunkt	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (serious adverse events, SUE) bis EOT + 28 Tage.</p> <p>Als SUE wird durch die Leitlinien der International Conference on Harmonisation (ICH) jegliches UE 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 SUE 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>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Anzahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI), die als potentiell assoziiert mit der ERA-Behandlung angesehen wurden, bis EOT + 28 Tage. Hierzu gehörten die Gruppierungen „Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion“, „Verringerung des Hämoglobins“, „Ödeme“ und „Hypotonie“. Die bevorzugten Terme (preferred terms, PT) dieser Gruppierungen wurden vor der Entblindung ausgewählt.</p> <p><i>Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion</i></p> <p>PTs aus der Gesamtliste der UE wurden in diese Gruppierung aufgenommen, wenn sie in der umfassenden Suche zu medikamentenbedingten Leberstörungen der Standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ, MedDRA Version 15.0) auftauchten. PTs, die unter der Sub-SMQ der „Leberbezogenen Koagulations- und Blutungsstörungen“ (liver-related coagulation and bleeding disturbances) 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 (hepatomegaly), hepatische Steatosis (hepatic steatosis), Ascites (ascites)) 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 UE-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 (alanine aminotransferase increased) • Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (aspartate aminotransferase increased) • Erhöhtes konjugiertes Bilirubin (bilirubin conjugated increased) • Erhöhte alkaline Phosphatase im Blut (blood alkaline phosphatase increased) • Erhöhtes Bilirubin im Blut (blood bilirubin increased) • Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (gamma-glutamyltransferase increased) • Leberzirrhose (hepatic cirrhosis) • Erhöhung der Leberenzyme (hepatic enzyme increased) • Abnorme Leberfunktion (hepatic function abnormal) • Hepatitis (hepatitis) • Akute Hepatitis (hepatitis acute) • Hyperbilirubinämie (hyperbilirubinaemia) • Ischämische Hepatitis (ischaemic hepatitis) • Gelbsucht (jaundice) • Abnormer Leberfunktionstest (liver function test abnormal) • Leberschaden (liver injury) • Erhöhte Transaminase (transaminases increased) <p><i>Verringerung des Hämoglobins</i></p> <p>PTs aus der Gesamtliste der UE wurden in diese Gruppierung aufgenommen, wenn sie in den SMQs „Hämatopoetische Erythropenie“ (haematopoietic erythropenia) oder „Hämatopoetische Zytopenien, die mehr als einen Zelltyp des Blutes betreffen“ (haematopoietic cytopenias affecting more than one type of blood cell) auftauchten.</p>

Unerwünschte Ereignisse	
	<p>Zusätzliche PTs, die nicht innerhalb der genannten SMQs enthalten waren, aber dieser Gruppierung zugerechnet wurden, sind mit einem Stern markiert (s. unten).</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 UE-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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p><i>Ödeme</i></p> <p>PTs aus der Gesamtliste der UE wurden in diese Gruppierung aufgenommen, wenn sie in den SMQs „Hämodynamische Ödeme, Effusionen und Flüssigkeitseinlagerungen“ (Haemo-dynamic 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.</p> <p>Zusätzliche PTs, die nicht innerhalb der genannten SMQs enthalten waren, aber dieser Gruppierung zugerechnet wurden, sind mit einem Stern markiert (s. unten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)

Unerwünschte Ereignisse	
	<p><i>Hypotonie</i></p> <p>Hierfür stand in der MedDRA-Version 14.0 keine SMQ zur Verfügung. Es wurden die folgenden PTs einbezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verringerter systolischer Blutdruck (blood pressure systolic decreased) • Hypotonie (hypotension) • Orthostatische Hypotonie (orthostatic hypotension)
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen die Endpunkte Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang, Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS, Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS, Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses, Veränderung 6-MWD, Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse, Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT, Veränderung der Lebensqualität nach SF-36 und Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index sowie unerwünschte Ereignisse (UE bis zu 28 Tage nach EOT, SUE bis zu 28 Tage nach EOT, UE, die zu vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation führen, UE von besonderem Interesse (Leberstörungen und abnormale Leberfunktion, Senkung des Hämoglobins, Ödeme und Hypotonie) bis zu 28 Tage nach EOT) ein.

Als Datenquellen dienen der Studienbericht zur Studie SERAPHIN, das Herstellerdossier und die Zulassungsunterlagen von Macitentan. Für die Endpunktauswertungen wurden folgende Auswertungspopulationen verwendet:

- All-randomized-Population: Die Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der all-randomized-Population ausgewertet. In der all-randomized-Population wurden alle Patienten eingeschlossen, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhielten oder nicht. Diese Population entspricht damit der intention to treat (ITT) Population. Daten von Patienten, von denen keine oder eine unvollständig informierte Einwilligung zur Studie vorlag, wurden nicht in der Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt. Dies traf für einen Patienten im Placebo-Arm zu.
- All-treated-Population: Für die Sicherheitsdaten wurde die all-treated-Population (alle randomisierten Patienten, die Medikation erhielten) ausgewertet.

- Per-protocol-Population: Die per-protocol-Population umfasst alle Patienten, die keine Protokollabweichungen aufwiesen. In der SERAPHIN-Studie wurden für einige Endpunkte Sensitivitätsanalysen auf Basis der per-protocol-Population durchgeführt.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben

SERAPHIN	Macitentan, N=242	Placebo, N=249 ¹⁾
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation n (%)	107 (44,2)	148 (59,4)
Abbruch der Studie n (%)	41 (16,9)	55 (22,1)
Mediane Behandlungsdauer (Tage)	118,4	101,3

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

Wie Tabelle 12 zu entnehmen, brachen mehr Patienten im Placebo-Arm als im Macitentan-Arm die Einnahme der Studienmedikation ab. In Abbildung 1 sind die Gründe für den Abbruch der Studienmedikation wie auch für den Abbruch der Studie dargestellt.

Die mediane Behandlungsdauer war im Macitentan-Arm etwas länger als im Placebo-Arm. Im Macitentan-Arm hatten 64,9 % der Studienteilnehmer eine Behandlungsdauer von mindestens 2 Jahren, im Placebo-Arm waren dies 49,8 %. Nach drei Jahren waren im Macitentan-Arm noch 16,9 % der Patienten in der Studie eingeschlossen, im Placebo-Arm 9,6 %. Die maximale Behandlungsdauer lag bei 188 Wochen im Macitentan-Arm und bei 185 Wochen im Placebo-Arm.

Die Begleitmedikationen, die am häufigsten nach Beginn der Studienmedikation verabreicht wurden, waren die Diuretika Furosemid (29,3 % Macitentan-Arm und 30,8 % Placebo-Arm) und Spironolacton (11,6 % und 11,2 %). 7,9 % der Patienten im Macitentan-Arm und 9,6 % der Patienten im Placebo-Arm erhielten nach Beginn der Studienmedikation eine weitere PAH-spezifische Therapie.

Statistische Methoden

Die Null-Hypothese der SERAPHIN-Studie war definiert als Fehlen eines Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (3 mg Macitentan und 10 mg Macitentan) und dem Placebo-Arm. Im ursprünglichen Studienprotokoll wurde ein Signifikanzniveau von 0,01 (hoch statistisch signifikant) bestimmt. Die Alphafehler-Kumulierung aufgrund des multiplen Testens von zwei aktiven Behandlungsarmen versus Placebo wurde mittels Bonferroni-Korrektur neutralisiert, so dass die Vergleiche der aktiven Dosierungen versus Placebo auf einem nominalen alpha-Fehler-Niveau von 0,005 durchgeführt wurden. Das Erreichen der statistischen Signifikanz auf dem alpha-Fehler-Niveau von 0,005 wurde als „conclusive study“ (beweiskräftige Studie) definiert.

In einer Protokolländerung vom 23. September 2011 wurde zusätzlich das Erreichen statistischer Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 0,025 (statistisch signifikant, nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen) als „positive study“ (positive Studie) definiert.

Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch in folgender Reihenfolge getestet:

- Veränderung des 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6
- Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6
- Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT
- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang
- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS

Eine weitere Adjustierung für multiples Testen der sekundären Endpunkte wurde aufgrund der hierarchischen Testmethode nicht durchgeführt.

Statistische Signifikanz wurde nur angenommen, sofern die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Das vordefinierte nominale Signifikanzniveau ($p < \alpha/2$, zweiseitig) wurde für den primären Endpunkt der gleichen Dosierungsgruppe erreicht

und

- Das vordefinierte nominale Signifikanzniveau ($p < \alpha/2$, zweiseitig) wurde für alle in der Sequenz vorrangigen Endpunkte der gleichen Dosierungsgruppe erreicht.

Variablen, die die Null-Hypothese nicht widerlegten, oder Variablen, die in der Hierarchie der sekundären Endpunkte einem Endpunkt nachfolgten für den die Null-Hypothese nicht widerlegt werden konnte, haben keine Beweiskraft für einen statistisch signifikanten Vorteil von Macitentan. P-Werte, die außerhalb der vordefinierten kontrollierten Sequenz berechnet wurden, besitzen eine rein deskriptive Bedeutung.

Alle Zeit-bis-zum-Ereignis-Variablen wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt.

Zusätzlich zur Ereigniszeitanalyse berichtet der pU post-hoc (wie vom G-BA im Beratungsgespräch vom 20. Dezember 2012 gefordert) die Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum (die „Gesamtraten“) zusätzlich als dichotome Ereignisse, d. h. in Form von Risk Ratios samt zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle. Der pU macht darauf aufmerksam, dass eine solche Auswertung voraussetzt, dass alle Patienten zu einem fixen Endpunkt ausgewertet werden. 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 nicht zu einem festgelegten und für alle Patienten gleichen Zeitpunkt. Daher sei die Auswertung der Gesamtraten verzerrt. Die post-hoc berichteten Gesamtraten werden jeweils im Text dargestellt. Die a priori geplanten Auswertungen werden in den Ergebnistabellen berichtet.

Mortalität

Tabelle 13: Ergebnisse zur Mortalität

SERAPHIN	Macitentan, N=242	Placebo, N=249 ¹⁾	Behandlungseffekt (97,5 %-KI) p-Wert ²⁾
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang			
Gesamt n (%)	14 (5,8)	19 (7,6)	HR 0,638 (0,287;1,418) 0,2037
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS			
Gesamt n (%)	34 (14,0)	44 (17,6)	HR 0,771 (0,464;1,282) 0,2509
Zeit bis zum Tod wegen von PAH bis EOS³⁾			
Gesamt n (%)	26 (10,7)	28 (11,2)	HR 0,901 (0,489;1,660) 0,7027

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

²⁾ a priori geplante Auswertung.

³⁾ Der Endpunkt war im Studienprotokoll nicht geplant, wurde aber im SAP eingeführt und im Studienbericht beschrieben. Im Dossier wurde dieser Endpunkt nicht aufgeführt. Die Daten sind dem Studienbericht entnommen.

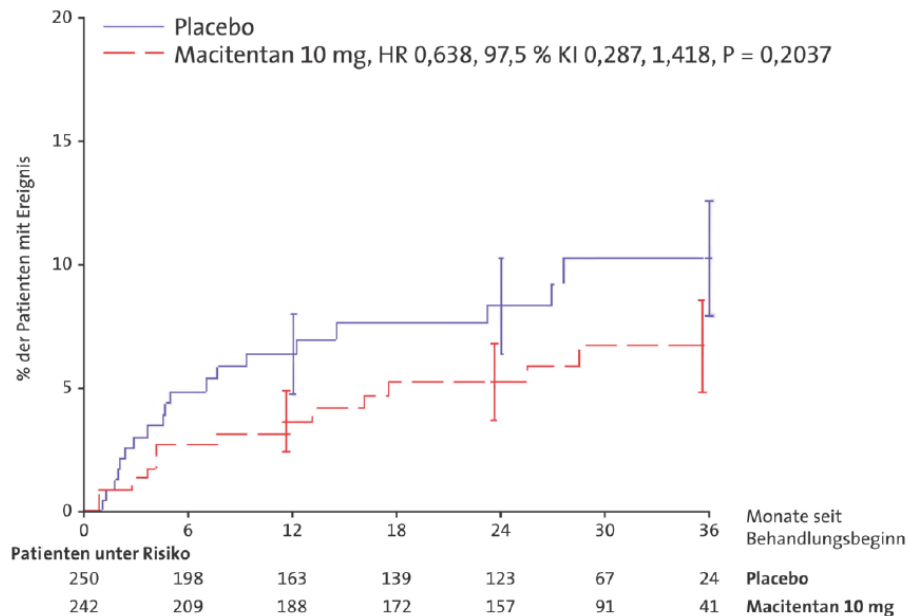
Abkürzungen: EOS: end of study, EOT: end of treatment, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, UE: unerwünschtes Ereignis

Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang

Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm. Die Sensitivitätsanalyse mit der per-protocol-Population erbrachte gegenüber der primären Analyse konsistente Ergebnisse. Die Post-hoc-Analyse der Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum in Form von Risk Ratios ergab ebenfalls keine statistische Signifikanz (RR: 0,76; 95 %-KI: 0,36; 1,54; p=0,4736).

In die Auswertung Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT flossen Patienten, die nach einer klinischen Verschlechterung verstarben, nicht ein, da diese Patienten das EOT erreichten und die Behandlungsphase daher verließen. Im Verlauf der Behandlungsphase traten vermutlich nur wenige Todesfälle als erstes Ereignis auf, da die meisten verstorbenen Patienten vermutlich zunächst eine klinische Verschlechterung erfahren hatten.

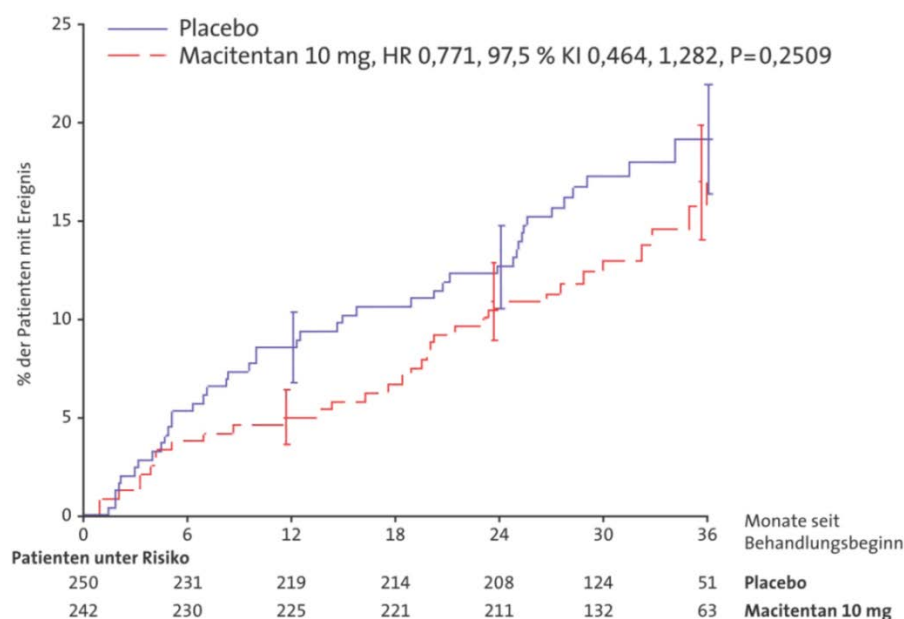
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang



Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS

Die a priori Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm. Die Post-hoc-Analyse der Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum in Form von Risk Ratios ergab ebenfalls keine statistische Signifikanz (RR: 0,80; 95 %-KI: 0,51; 1,21; $p=0,3236$). Der häufigste Grund für das Versterben lag in der Verschlechterung der PAH. Patienten wurden entsprechend der ITT in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie ursprünglich randomisiert wurden. Patienten, die bereits vor EOS aufgrund einer klinischen Verschlechterung aus der Studie ausgeschieden waren, konnten an der Extensionsstudie SERAPHIN-OL teilnehmen und erhielten Macitentan 10 mg. Im Placebo-Arm sind in dieser Auswertung demnach auch solche Patienten eingeschlossen, die nach EOT Macitentan erhielten. Die Sensitivitätsanalyse in der per-protocol-Population ergab konsistente Ergebnisse.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS



Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS

Die a priori Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm. Das Hazard Ratio für Macitentan vs. Placebo für die Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS war 0,901 (97,5 %-KI: 0,489;1,660; p=0,7027). Die Ergebnisse in der per-protocol-Population waren konsistent.

In Tabelle 14 werden die unterschiedlichen Angaben zur Mortalität aus der SERAPHIN-Studie dargestellt. Die Gründe für unterschiedliche Angaben sind in den Fußnoten beschrieben.

Tabelle 14: Überblick über Angaben zur Mortalität in SERAPHIN

Analyse	Endpunkt	Beobachtungsperiode	Macitentan N=242	Placebo N=249
Primärer Endpunkt	Mortalitätskomponente des primären Endpunkts ¹⁾	EOT + 7 Tage ²⁾	16 ³⁾	17 ⁴⁾
Sekundärer Endpunkt	Gesamt mortalität ⁵⁾	EOT + 7 Tage	14	19
Sekundärer Endpunkt	Gesamt mortalität ⁶⁾	EOS	34	44
Sekundärer Endpunkt	Mortalitätskomponente des sekundären Endpunkts Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH: Tod wegen PAH als erstes Ereignis ^{7),8)}	EOT + 7 Tage	5	5

Analyse	Endpunkt	Beobachtungs- periode	Macitentan N=242	Placebo N=249
Sekundärer Endpunkt	Mortalitätskomponente des sekundären Endpunkts Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH ^(8),9)	EOT + 7 Tage	7	14
Explorativer Endpunkt	Tod wegen PAH ⁽¹⁰⁾	EOS	26	28
Sicherheit	Gesamtmortalität	EOT + 28 Tage	16	21

¹⁾ Die Angaben zur Mortalität aus diesem Endpunkt bilden nur die Todesfälle ab, wenn das Versterben das erste vom CEC bestätigte Ereignis für die Patienten war. Erlebten die Patienten eine Verschlechterung der PAH und verstarben danach, wurden diese Todesfälle nicht im primären Endpunkt als Mortalitätsereignis erfasst.

²⁾ Im Macitentan-Arm wurden zwei Patienten vom CEC im primären Endpunkt erfasst, die ein Mortalitätsereignis nach mehr als 7 Tagen aufwiesen, ein Patient nach 8 Tagen und ein Patient nach 22 Tagen.

³⁾ Zwei Patienten wurden wie in ²⁾ beschrieben trotz des Mortalitätsereignisses nach mehr als EOT + 7 Tage in den primären Endpunkt aufgenommen, aber nicht in den sekundären Endpunkt Gesamtmortalität EOT + 7 Tage.

⁴⁾ Zwei Patienten hatten eine Verschlechterung der PAH bevor sie starben. Diese Patienten wurden im primären Endpunkt nicht erfasst, wurden aber im sekundären Endpunkt Gesamtmortalität EOT + 7 Tage berücksichtigt.

⁵⁾ Patienten, die außerhalb des im Protokoll definierten Zeitfensters von EOT + 7 Tage verstorben waren, wurden in diesem Endpunkt, anders als im primären Endpunkt, nicht berücksichtigt.

⁶⁾ In diesem Endpunkt wurden alle Todesfälle bis zum EOS erfasst, auch diejenigen, die nach dem EOT aufgetreten waren. In der Zeit nach EOT bekamen einige Patienten aus dem Placebo-Arm oder dem Macitentan 3 mg-Arm möglicherweise bereits Macitentan 10 mg im Rahmen der SERAPHIN-OL-Studie.

⁷⁾ In diesem Endpunkt wird Mortalität nur erfasst, wenn zuvor keine Hospitalisierung stattfand.

⁸⁾ Beinhaltet alle Todesfälle, die vom CEC als mit PAH assoziiert gewertet wurden und Todesfälle, welche nach einer bestätigten Verschlechterung der PAH mit tödlichem Ausgang innerhalb von 4 Wochen nach EOT auftraten.

⁹⁾ Anders als beim Endpunkt Tod wegen PAH als erstes Ereignis wurden Todesfälle auch dann erfasst, wenn zuvor eine Hospitalisierung stattfand. Dies erklärt die höhere Anzahl an PAH-assoziierten Todesfällen in diesem Endpunkt.

¹⁰⁾ Beinhaltet alle Todesfälle, die vom CEC als mit PAH assoziiert gewertet wurden und alle anderen Todesfälle assoziiert mit PAH, identifiziert auf Basis verblindeter Daten für Todesfälle zwischen EOT und EOS, die dem CEC nicht übermittelt wurden.

Abkürzungen: CEC: clinical event committee, EOS: end of study, EOT: end of treatment, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie

Morbidität

Tabelle 15: Ergebnisse zur Morbidität

SERAPHIN	Macitentan, N=242	Placebo, N=249 ¹⁾	Behandlungseffekt (97,5 %-KI) p-Wert ²⁾
Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses (EOT)			
Gesamt n (%)	76 (31,4)	116 (46,4)	HR 0,547 (0,392;0,762) <0,0001
Andere Verschlechterung der PAH n (%)	59 (24,4)	93 (37,2)	³⁾
Tod n (%)	16 (6,6)	17 (6,8)	⁴⁾
Initiierung Prostanoidtherapie n (%)	1 (0,4)	6 (2,4)	⁴⁾
Atriale Septostomie	0	0	-
Lungentransplantation	0	0	-

SERAPHIN	Macitentan, N=242	Placebo, N=249 ¹⁾	Behandlungseffekt (97,5 %-KI) p-Wert ²⁾
Veränderung der 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6			
Basiswert Meter, Mittelwert	363	352	-
Monat 6 Meter, Mittelwert	375	343	-
Veränderung Monat 6 gegenüber Basiswert Meter, Mittelwert	12,5 (SD 83,5)	-9,4 (SD 100,6)	22 Meter (3,2;40,8) 0,0078
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6			
Gesamt n (%)	54 (22,3)	32 (12,9)	RR 1,74 (1,10;2,74) 0,0063
Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierungen wegen PAH bis EOT			
Gesamt n (%)	50 (20,7)	84 (33,6)	HR 0,500 (0,335;0,747) <0,0001
Todesfälle wegen PAH ⁵⁾ n (%)	7 (2,9)	14 (5,6)	⁴⁾
Todesfälle wegen PAH als erstes Ereignis n (%)	5 (2,1)	5 (2,0)	-
Hospitalisierungen wegen PAH ⁶⁾ n (%)	49 (20,2)	82 (32,8)	³⁾
Hospitalisierungen wegen PAH als erstes Ereignis n (%)	45 (18,6)	79 (31,6)	-

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

²⁾ a priori geplante Auswertung.

³⁾ post-hoc statistische Signifikanz (siehe Text).

⁴⁾ post-hoc keine statistische Signifikanz (siehe Text).

⁵⁾ Beinhaltet alle Todesfälle, die vom CEC als mit PAH-assoziiert gewertet wurden und Todesfälle, welche nach einer bestätigten Verschlechterung der PAH mit tödlichem Ausgang innerhalb von 4 Wochen nach EOT auftraten. Anders als beim Endpunkt Zeit bis zum Tod wegen PAH als erstes Ereignis wurden Todesfälle auch dann erfasst, wenn zuvor eine Hospitalisierung stattfand.

⁶⁾ Es werden auch Hospitalisierungen erfasst, wenn zuvor ein anderes Ereignis, das zu EOT führte, auftrat.

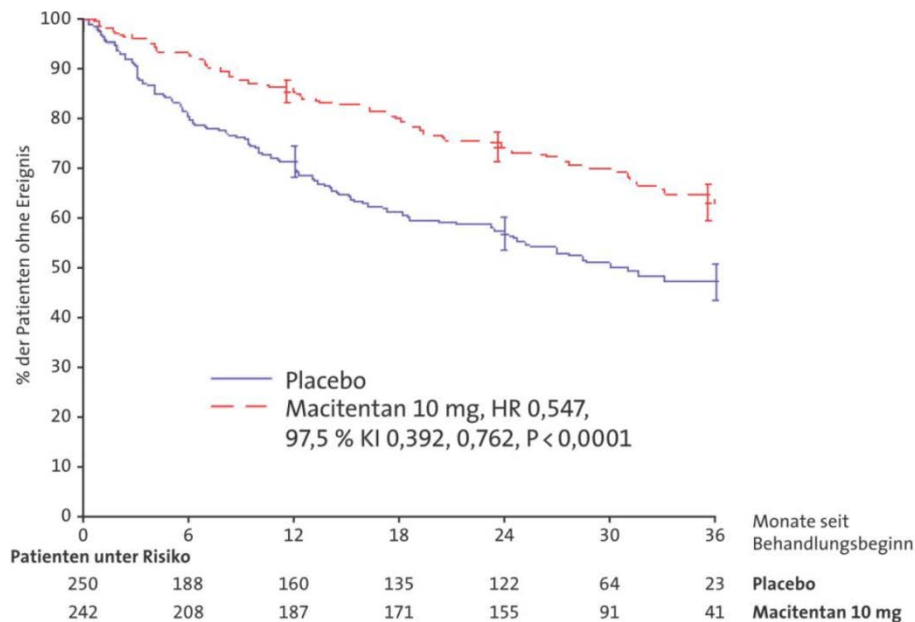
Abkürzungen: 6-MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, CEC: clinical event committee, EOT: end of treatment, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NYHA: New York heart association, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, RR: relatives Risiko, SD: Standardabweichung, WHO: world health organization

Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses

Im Beobachtungszeitraum (EOT + 7 Tage) trat bei 76 Patienten (31,4 %) des Macitentan-Arms und bei 116 Patienten (46,4 %) des Placebo-Arms ein CEC-bestätigtes Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis auf. Macitentan führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Hazard Ratios (HR) von 45 % (HR: 0,547; 97,5 %-KI: 0,392;0,762; p<0,0001) gegenüber Placebo. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit der primären Analyse des Endpunktes. Das am häufigsten auftretende Ereignis innerhalb des kombinierten primären Endpunktes war andere Verschlechterung der PAH. Die Post-hoc-Analyse der Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum in Form von Risk Ratios ergab ebenfalls statistische Signifikanz (RR: 0,68; 95 %-KI: 0,53;0,86; p=0,0009). Die Endpunktkomponente andere

Verschlechterung der PAH zeigte in der Post-hoc-Analyse statistische Signifikanz (RR: 0,66; 95 %-KI: 0,49;0,87; $p=0,0025$) während die Endpunktkomponenten Tod (RR: 0,97; 95 %-KI: 0,49;1,91; $p=1,0000$) und Initiierung einer Prostanoidtherapie (RR: 0,17; 95 %-KI: 0,01;1,15; $p=0,1227$) post-hoc keine statistische Signifikanz aufwiesen.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt



Patienten im Macitentan-Arm zeigten eine NNT von 6,1 (95%-KI: 4,5;10,8) nach 2 Jahren. Es müssten also 6 Patienten über 2 Jahre behandelt werden, um ein kombiniertes Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis zu verhindern. Die Analyse der NNT in der Untergruppe der Patienten im Macitentan-Arm, die zu Beginn der Studie eine PAH-Therapie erhielten, zeigte konsistente Ergebnisse mit einer NNT nach 2 Jahren von 7,9 (95%-KI: 5,0;29,6).

Veränderung der 6-MWD

Die Patienten im Macitentan-Arm verbesserten sich vom Basiswert bis Monat 6 um 12,5 m, während sich die Patienten im Placebo-Arm um 9,4 m verschlechterten. Dies führte zu einem Behandlungseffekt von einer mittleren Verbesserung von 22 m im Macitentan-Arm (97,5 %-KI: 3,2;40,8; $p=0,0078$). Zusätzlich berechnete der pU im Dossier die mittlere adjustierte Veränderung der 6-MWD post-hoc mithilfe einer ANCOVA, um einen möglichen Einfluss der Varianz des 6-MWD-Basiswertes zwischen den Gruppen zu minimieren. Es zeigte sich dabei ein mittlerer Unterschied in der Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 gegenüber Placebo von 22,8 m im Macitentan-Arm (97,5 %-KI: 4,0;41,5; $p=0,0065$). Die Sensitivitätsanalysen zu diesem Endpunkt ergaben konsistente Ergebnisse.

Zusätzlich wurde explorativ die Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu allen untersuchten Zeitpunkten betrachtet. Die Ergebnisse wurden mithilfe deskriptiver Statistik zusammenfas-

send dargestellt, eine Ersetzung fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Aufgrund der immer geringeren Anzahl verbleibender Patienten in den darauffolgenden Untersuchungen wurde eine Auswertung lediglich bis Monat 12 vorgenommen. Der p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Untersuchungszeitpunkt ist statistisch nicht signifikant, was vermuten lässt, dass der Behandlungseffekt von Macitentan gegenüber Placebo bis zum Monat 12 nicht variiert.

Die Ergebnisse für den Anteil an Patienten, die einen 6-MWD von ≥ 380 m erreichten oder erhielten waren nach 3 Monaten (OR: 1,74; 95 %-KI: 1,21;2,52) und nach 12 Monaten (OR: 1,61; 95 %-KI: 1,05;2,48) statistisch signifikant zugunsten von Macitentan, nicht aber nach 6 Monaten und nicht zu den Untersuchungszeitpunkten nach Monat 12 (Monate 18, 24, 30, 36, 42). Zu Monat 3 lag die Anzahl der Patienten, die in die Auswertung des Endpunkts einbezogen werden konnten, bei 93,8 % im Placebo-Arm und bei 95,0 % im Macitentan-Arm. Zu Monat 12 lag die Patientenzahl für den Endpunkt noch bei 70,3 % im Placebo-Arm und bei 78,1 % im Macitentan-Arm.

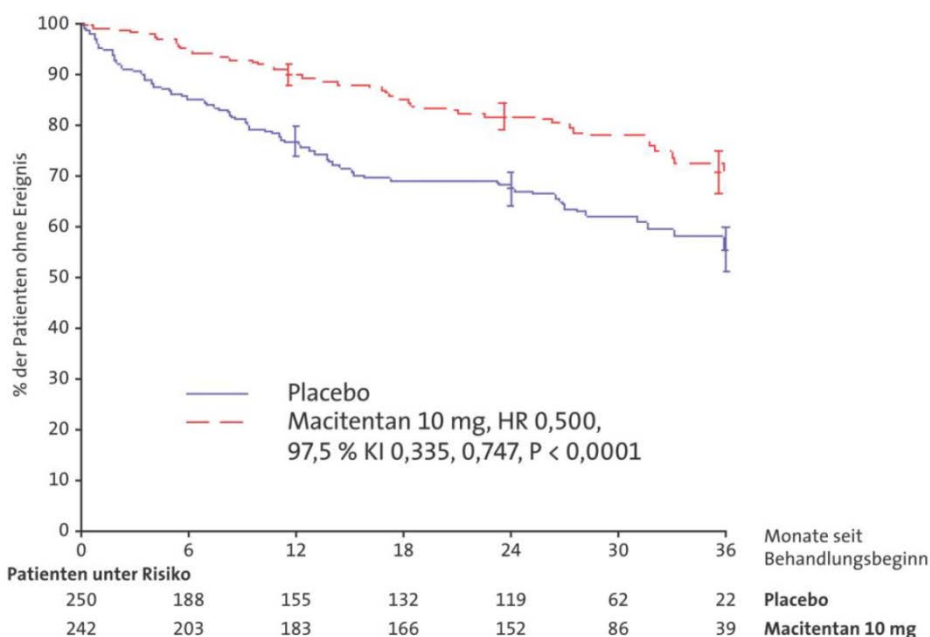
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6

22,3 % der Patienten im Macitentan-Arm verbesserten sich bezüglich ihrer WHO-/NYHA-Klasse vom Baselinewert bis Monat 6 versus 12,9 % der Patienten im Placebo-Arm. Der Behandlungseffekt lag bei RR 1,74 (97,5 %-KI: 1,10;2,74; $p=0,0063$). Zum Baseline waren die Patientengruppen vergleichbar. Patienten im Macitentan-Arm bis Monat 6 verschlechterten sich weniger häufig in ihrer WHO-/NYHA-Klasse als Patienten im Placebo-Arm. Von Klasse II zu Klasse III verschlechterten sich im Macitentan-Arm 8 Patienten (3,3 %) bis Monat 6 und im Placebo-Arm 15 Patienten (6 %) und von Klasse III auf IV verschlechterten sich ebenfalls 8 Patienten (3,3 %) bis Monat 6 im Macitentan-Arm und 31 Patienten (12,4 %) im Placebo-Arm. Die Sensitivitätsanalysen zu diesem Endpunkt ergaben konsistente Ergebnisse.

Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH

Es erreichten insgesamt 50 Patienten (20,7 %) im Macitentan-Arm und 84 Patienten (33,6 %) im Placebo-Arm ein Ereignis des zusammengesetzten Endpunkts Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH. Der Behandlungseffekt (Kaplan-Meier-Schätzer) lag bei HR 0,5 (97,5 %-KI: 0,34;0,75; $p<0,0001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in der per-protocol-Population sind konsistent mit der primären Analyse des Endpunktes. Die Post-hoc-Auswertung des relativen Risikos des Endpunkts sowie der Endpunktkomponenten Todesfälle wegen PAH und Hospitalisierungen wegen PAH bis EOT zeigte für den gesamten Endpunkt (RR: 0,61; 95 %-KI: 0,44;0,84; $p=0,0016$) und für die Endpunktkomponente Hospitalisierungen wegen PAH (RR: 0,62; 95 %-KI: 0,44;0,85; $p=0,0021$) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Macitentan-Arms. In der Endpunktkomponente Todesfälle wegen PAH zeigte sich post-hoc kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm (RR: 0,52; 95 %-KI: 0,18;1,25; $p=0,1809$).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH



Lebensqualität

Tabelle 16: Veränderung der Lebensqualität von Baseline bis Monat 6 (SF-36)

Intervention	Placebo, N=249 ¹⁾			Macitentan, N=242		
Ergebnisse zu den acht Einzeldomänen						
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		

Intervention	Placebo, N=249 ¹⁾			Macitentan, N=242		
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		

Intervention	Placebo, N=249 ¹⁾			Macitentan, N=242		
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		
Ergebnisse zu den Summenskalen						
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		

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des Short-Form-36(SF-36)-Fragebogens bei Patienten über 14 Jahre zum Zeitpunkt der Basiswert-Untersuchung, nach 6 und 12 Monaten sowie bei der EOT-Untersuchung erhoben. Die hier dargestellte Auswertung beschränkt sich auf den Basiswert und die Erhebung zu Monat 6. In den darauf folgenden Untersuchungszeitpunkten war die Rücklaufquote zu gering, um zuverlässige Rückschlüsse auf die Veränderung der Lebensqualität zu ziehen (Monat 12 Rücklauf: Macitentan: 72 %, Placebo: 61 %). Die einzelnen Dimensionen des SF-36 sowie die Summenskalen wurden auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert dargestellt.

Alle Einzeldimensionen sowie die beiden Summenskalen zeigten bei Patienten im Macitentan-Arm nach 6 Monaten eine numerische Verbesserung gegenüber dem Basiswert, während sich die Patienten im Placebo-Arm in verschiedenen Dimensionen und in der körperlichen und psychischen Summenskala verschlechterten. Der Behandlungseffekt war in allen Dimensionen

Dossierbewertung für Orphan Drugs

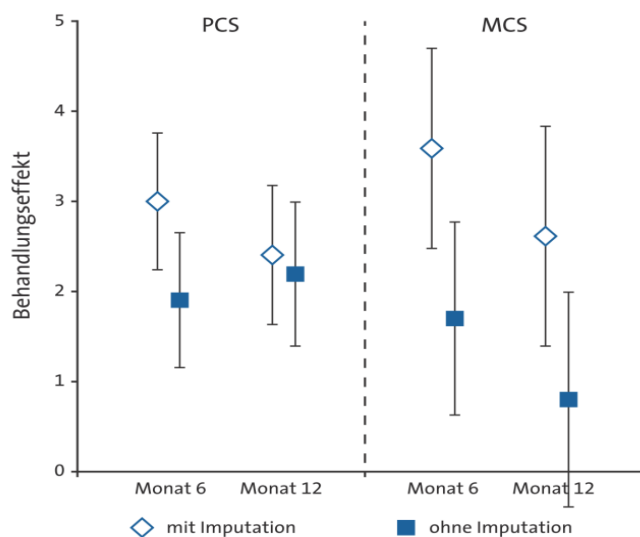
Macitentan

mit Ausnahme der Dimension allgemeine Gesundheitswahrnehmung statistisch signifikant. Statistische Signifikanz wurde auch in den Summenskalen erreicht. Die Veränderungen waren allerdings jeweils numerisch relativ gering. Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Ergebnisse kann aufgrund des Fehlens von MID nicht vorgenommen werden.

Zusätzlich zu den geplanten Auswertungen zur Lebensqualität legte der pU im Dossier eine Post-hoc-Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung der SF-36-Summscores um mindestens fünf Punkte vor (bis EOT). 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 unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant.

Die Auswertung der Ergebnisse des SF-36 ohne Imputation zeigte für die körperliche als auch die psychische Summenskala eine Verbesserung gegenüber Placebo zu Monat 6, konsistent zu der Auswertung mit Imputation. Die Behandlungseffekte ohne Imputation waren geringer als mit Imputation. Da eine Worst-Case-Strategie zur Ersetzung fehlender Werte im SF-36 durchgeführt wurde und die Zahl der Therapieabbrüche im Placebo-Arm höher war als im Macitentan-Arm, kann eine Benachteiligung der Placebo-Gruppe in der Auswertung angenommen werden, wodurch möglicherweise der größere Behandlungseffekt mit Imputation erklärt werden kann.

Abbildung 6: Vergleich des Behandlungseffektes im SF-36 mit und ohne Imputation



Anmerkung: 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.

Borg-Dyspnoe-Index

Tabelle 17: Borg-Dyspnoe-Index zu Monat 6

SERAPHIN	Macitentan, N=242	Placebo, N=249 ¹⁾	Behandlungs- effekt (97,5 %-KI)
Borg-Dyspnoe-Index zu Monat 6			
Baseline, Mittelwert (SD)	3,5 (2,3)	3,5 (2,1)	
Monat 6, Mittelwert (SD)	3,4 (2,5)	3,9 (2,8)	
Veränderung zum Baseline, Mittelwert	0,4 (SD 2,1)	-0,1 (SD 2,0)	-0,5 (-1,0;-0,1) k.A.

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung

Die Veränderung des Mittelwerts des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6 lag bei -0,5 (SD: ± 2,06). Der Behandlungseffekt von Macitentan vs. Placebo nach 12 Monaten lag bei -0,38 (95 %-KI: -0,63;-0,13; p=0,0029). Der geringere Wert indiziert eine Verbesserung im Macitentan-Arm, jedoch ist die numerische Veränderung relativ gering, so dass die klinische Relevanz (im Sinne von minimal important differences) vermutlich gering ist.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE

	Macitentan, N=242	Placebo, N=249 ¹⁾	RR (95 KI) p-Wert
Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignissen bis EOT + 28 Tage, n (%)	229 (94,6)	240 (96,4)	0,98 (0,94;1,02) 0,3884
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschten Ereignis bis EOT + 28 Tage, n (%)	109 (45,0)	137 (55,0)	0,82 (0,68;0,99) 0,0303
Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis ²⁾ bis EOT + 28 Tage, n (%)	84 (34,7)	112 (45,0)	0,77 (0,61;0,99) 0,0215
Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zur dauerhaften Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation führten bis EOT + 28 Tage, n (%)	26 (10,7)	31 (12,4)	0,86 (0,50;1,43) 0,5759
Tod bis EOT + 28 Tage, n (%)	16 (6,6)	21 (8,4)	-

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

²⁾ Ein schweres UE war definiert als ein Ereignis, das möglicherweise bemerkenswertes Unbehagen beim Patienten auslöst, ihn meist in seinen täglichen Aktivitäten einschränkt und möglicherweise die Fortsetzung der Studie beeinträchtigt. Eine Behandlung oder Intervention ist üblicherweise notwendig. Die Einstufung der Intensität des Ereignisses wurde vom Prüfarzt vorgenommen-

Abkürzungen: EOT: end of treatment, KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) wurde die all-treated-Population betrachtet. Die all-randomized- und all-treated-Populationen unterschieden sich zahlenmäßig

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Macitentan

nur durch einen Patienten der Placebo-Gruppe. UE wurden bis EOT + 28 Tage ausgewertet. Wechselten Patienten nach dem Ende der Behandlung unmittelbar in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL, wurden UE, die 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. Macitentan wurde im Median 118,4 Wochen und Placebo 101,3 Wochen verabreicht.

94,6 % der Patienten im Macitentan-Arm und 96,4 % der Patienten im Placebo-Arm erlebten mindestens ein UE. In der Post-hoc-Auswertung zeigte sich bezüglich der UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. 45 % der Patienten im Macitentan-Arm und 55 % der Patienten im Placebo-Arm erlebten mindestens ein schwerwiegendes UE. Zusätzlich unterschied der pU auch schwere UE und berechnete post-hoc einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($p=0,0215$) zugunsten des Macitentan-Arms.

Therapieabbrüche traten bei 10,7 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 12,4 % im Placebo-Arm auf. 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 UE, die in Beziehung zur zugrunde liegenden Erkrankung standen, vorwiegend die Verschlechterung der PAH oder Rechtsherzversagen.

Im Macitentan-Arm verstarben 16 Patienten (6,6 %) und im Placebo-Arm verstarben 21 Patienten (8,4 %) während der Behandlung oder bis 28 Tage nach Beendigung der Behandlung. Jeweils 6 Patienten verstarben im Macitentan-Arm (2,5 %) und im Placebo-Arm (2,4 %) an Rechtsherzversagen, 2 Patienten (0,8 %) im Macitentan-Arm und 3 Patienten (1,2 %) im Placebo-Arm an einer Verschlechterung der PAH, 2 Patienten (0,8 %) im Macitentan-Arm, aber kein Patient im Placebo-Arm an plötzlichem Tod und 1 Patient im Macitentan-Arm (0,4 %) und 2 im Placebo-Arm (0,8 %) an plötzlichem Herztod. Alle anderen Gründe für das Versterben von Patienten bis EOT + 28 Tage traten jeweils nur einmal auf.

Eine Einteilung der UE nach CTCAE-Graden wurde nicht vorgenommen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In Tabelle 19 sind UE abgebildet, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten. Als häufigstes UE kam es unter Macitentan zu einer Verschlechterung der PAH (berichtet als preferred term pulmonal arterielle Hypertonie) bei 53 Patienten (22 %) gefolgt von peripheren Ödemen (18 %) und Infektionen der oberen Atemwege (15 %). Im Placebo-Arm war ebenfalls das häufigste UE die Verschlechterung der PAH, die bei 87 Patienten (35 %) eintrat. Das zweithäufigste UE im Placebo-Arm war Rechtsherzversagen (23 %) gefolgt von peripheren Ödemen (18 %). Die Verschlechterung der pulmonal arteriellen Hypertonie und Rechtsherzversagen traten somit im Placebo-Arm häufiger auf. Etwas häufiger im Macitentan-Arm als im Placebo-Arm traten Nasopharyngitis, Bronchitis und Kopfschmerz (14 % vs. 10 %; 12 % vs. 6 % und 14 % vs. 9 %) sowie Anämie (13 % vs. 3 %) auf.

Tabelle 19: Unerwünschte Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm bis EOT + 28 Tage

Preferred Term	Macitentan, N=242 n (%)	Placebo, N=249¹⁾ n (%)
Patienten mit ≥ 1 UE	229 (94,6)	240 (96,4)
Gesamtzahl UE	1446	1365
Pulmonal arterielle Hypertonie	53 (22)	87 (35)
Periphere Ödeme	44 (18)	45 (18)
Rechtsherzversagen	32 (13)	56 (23)
Infektion der oberen Atemwege	37 (15)	33 (13)
Nasopharyngitis	34 (14)	26 (10)
Kopfschmerz	33 (14)	22 (9)
Schwindel	26 (11)	27 (11)
Husten	21 (9)	30 (12)
Dyspnoe	18 (7)	22 (9)
Anämie	32 (13)	8 (3)
Bronchitis	28 (12)	14 (6)
Brustschmerzen	19 (8)	20 (8)
Diarrhöe	22 (9)	17 (7)
Synkope	11 (5)	21 (8)
Infektion des Harntrakts	21 (9)	14 (6)
Rückenschmerzen	9 (4)	21 (8)
Schlaflosigkeit	17 (7)	10 (4)
Hypokaliämie	14 (6)	14 (6)
Hypotonie	15 (6)	11 (4)
Palpitationen	12 (5)	13 (5)
Übelkeit	12 (5)	13 (5)
Arthralgien	11 (5)	10 (4)
Erbrechen	10 (4)	17 (7)
Erschöpfung	9 (4)	15 (6)
Pharyngitis	15 (6)	7 (3)
Virale Infektion der Atemwege	15 (6)	9 (4)
Pneumonie	10 (4)	13 (5)
Extremitätenschmerz	7 (3)	15 (6)
Dyspepsie	7 (3)	14 (6)
Influenza	14 (6)	4 (2)
Sinusitis	11 (5)	6 (2)
Schmerzen des oberen Abdomens	11 (5)	11 (4)
Thrombocytopenie	12 (5)	7 (3)
Gastroenteritis	8	3

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

Abkürzungen: EOT: end of treatment, UE: unerwünschtes Ereignis

Im Macitentan-Arm wurden 15,3 % der UE als mild, 44,6 % als moderat und 34,7 % als schwer eingestuft. Im Placebo-Arm wurden 9,2 % der UE als mild, 41,8 % als moderat und 45,0 % als schwer eingestuft. Die häufigsten schweren UE waren die Verschlechterung der PAH (Macitentan: 9,9 %, Placebo: 19,3 %) und Rechtsherzversagen (Macitentan: 8,7 %, Placebo: 14,9 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUE wurden insgesamt seltener bei Patienten beobachtet, die mit Macitentan behandelt wurden als bei Patienten, die im Placebo-Arm waren (45 % vs. 55 %). 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 SUE durch Macitentan gegenüber Placebo.

In Tabelle 20 sind die SUE aufgelistet, die bei mindestens zwei Patienten in einem der beiden Therapie-Arme auftraten. Die häufigsten SUE im Macitentan-Arm waren die Verschlechterung der PAH, die bei 32 Patienten auftrat (13,2 %) gefolgt von Rechtsherzversagen (9,5 %) und Anämie (2,5 %). Im Placebo-Arm waren die häufigsten SUE die Verschlechterung der PAH bei 56 Patienten (22,5 %) gefolgt von Rechtsherzversagen (16,1 %) und Pneumonie (3,2 %).

Tabelle 20: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens zwei Patienten in der Macitentan-Gruppe bis EOT + 28 Tage aufgetreten waren

Preferred Term	Macitentan, N=242 n (%)	Placebo, N=249¹⁾ n (%)
Patienten mit ≥ 1 SUE	109 (45)	137 (55)
Gesamtzahl SUE	189	246
Pulmonal arterielle Hypertonie	32 (13,2)	56 (22,5)
Rechtsherzversagen	23 (9,5)	40 (16,1)
Pneumonie	4 (1,7)	8 (3,2)
Synkope	4 (1,7)	6 (2,4)
Anämie	6 (2,5)	1 (0,4)
Hämoptysis	3 (1,2)	4 (1,6)
Brustschmerz	3 (1,2)	1 (0,4)
Vorhofflimmern	4 (1,7)	2 (0,8)
Atemstillstand	3 (1,2)	2 (0,8)
Gastroenteritis	2 (0,8)	2 (0,8)
Schwangerschaft	-	2 (0,8)
Akutes Nierenversagen	1 (0,4)	-
Dyspnoe	2 (0,8)	1 (0,4)
Akute Pancreatitis	1 (0,4)	-
Bronchitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Herzstillstand	-	1 (0,4)
Lungenembolie	2 (0,8)	1 (0,4)
Infektion der oberen Atemwege	-	1 (0,4)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	-	-

Preferred Term	Macitentan, N=242 n (%)	Placebo, N=249 ¹⁾ n (%)
Menorrhagie	1 (0,4)	-
Ulzera der Haut	1 (0,4)	-
Plötzlicher Tod	2 (0,8)	-
Supraventrikuläre Tachykardie	2 (0,8)	-
Infektion des Harntrakts	2 (0,8)	3 (1,2)
Infektion der Atemwege	2 (0,8)	2 (0,8)
Hämorrhagie im oberen Gastrointestinaltrakt	-	2 (0,8)
Akuter Atemstillstand	-	1 (0,4)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	2 (0,8)	1 (0,4)
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	2 (0,8)	1 (0,4)
Diarrhöe	2 (0,8)	1 (0,4)
Abnormer Leberfunktionstest	2 (0,8)	1 (0,4)
Infektion der unteren Atemwege	-	1 (0,4)
Dickdarmkrebs	-	-
Dysfunktionale Uterusblutungen	-	-
Erysipel	-	-
Fieber	-	-
Systemische Sklerose	2 (0,8)	-

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

Abkürzungen: EOT: end of treatment, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

UE von besonderem Interesse (AESI)

Die in Tabelle 21 dargestellten UE 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 ERA assoziierte UE nähergehend zu untersuchen. Diese waren Ödeme, Verringerung des Hämoglobins, Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion und Hypotonie.

Tabelle 21: Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse

Intervention	Macitentan, N=242 n (%)	Placebo, N=249 ¹⁾ n (%)
AESI gesamt	100 (41,3)	91 (36,5)
Ödeme	50 (20,7)	50 (20,1)
Verringerung des Hämoglobins	38 (15,7)	12 (4,8)
Leberstörungen und abnorme Leberfunktion	21 (8,7)	36 (14,5)
Hypotonie	17 (7,0)	11 (4,4)
Behandlungseffekt (Macitentan gegenüber Placebo) ¹⁾		
AESI gesamt		
Risk Ratio	1,13	
95 %-KI	(0,90;1,43)	
p-Wert	0,3087	

Intervention	Macitentan, N=242 n (%)	Placebo, N=249¹⁾ n (%)
Ödeme		
Risk Ratio		1,03
95 %-KI		(0,71;1,49)
p-Wert		0,9110
Verringerung des Hämoglobins		
Risk Ratio		3,26
95 %-KI		(1,74;7,62)
p-Wert		< 0,0001
Leberstörungen und abnorme Leberfunktion		
Risk Ratio		0,60
95 %-KI		(0,32;1,00)
p-Wert		0,0493
Hypotonie		
Risk Ratio		1,59
95 %-KI		(0,75;3,59)
p-Wert		0,2456

¹⁾ Im Placebo-Arm wurden 250 Patienten randomisiert. Ein Patient erfüllte jedoch die informed consent form Kriterien nicht und wurde daher in der all-randomized Gruppe nicht erfasst.

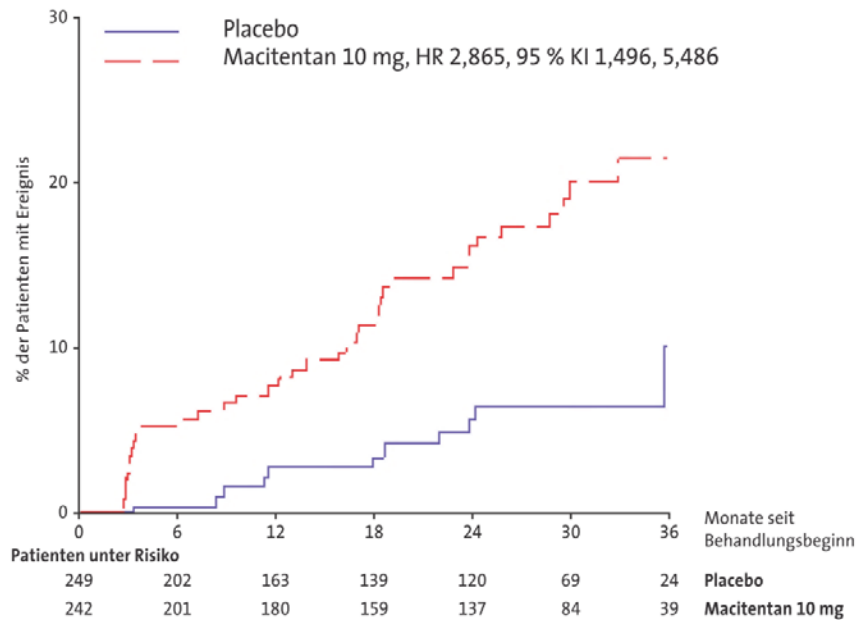
Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von gesondertem Interesse (adverse events of special interest), RR: Risk Ratio, KI: Konfidenzintervall

Ödeme

Während der SERAPHIN-Studie wurde eine etwa gleiche Inzidenz für das Auftreten ödem-assoziiertes UE in den einzelnen Behandlungsgruppen beobachtet, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Macitentan-Armen und Placebo lag nicht vor. Diese Abwesenheit eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen lag zu jedem Zeitpunkt der Studie vor (HR 0,929; 95 %-KI: 0,627;1,375).

Verringerung des Hämoglobins

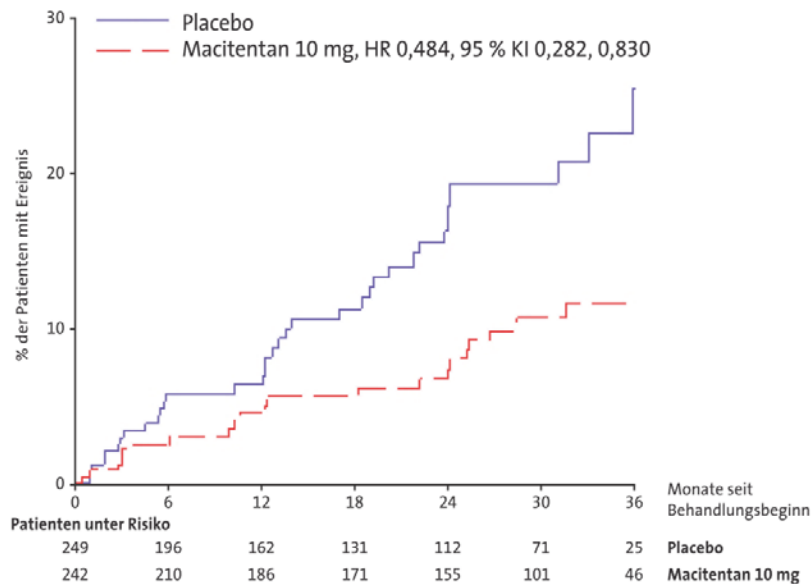
Abbildung 7: Zeit bis zum ersten UE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, bis EOT + 28 Tage



UE, die mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert werden, wurden im Macitentan-Arm häufiger beobachtet als im Placebo-Arm (15,7 % vs. 4,8 %). Dies entsprach einem statistisch signifikant häufigerem Auftreten eines anämieassoziierten UE (RR: 3,26; 95 %-KI: 1,74;7,62; $p < 0,0001$). Die Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten UE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, betrug 2,87 (95 %-KI: 1,50;5,49; siehe Abbildung 7). 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. In beiden Armen kam es im Verlauf der Studie zu jeweils einem anämieassoziierten Therapieabbruch. Die Abnahme der Hämoglobinkonzentration wurde überwiegend in den ersten 4-12 Wochen der Behandlung mit Macitentan beobachtet.

Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion

Abbildung 8: Zeit bis zum ersten UE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist, bis EOT + 28 Tage



Die Inzidenz von UE, die im Zusammenhang mit Leberstörungen oder abnormer Leberfunktion stehen, war im Macitentan-Arm niedriger als im Placebo-Arm (8,7 % vs. 14,5 %; RR: 0,60; 95 %-KI: 0,32; 1,00; $p=0,0493$). Auch die Zeit bis zum ersten UE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist, bis zu EOT + 28 Tage zeigt einen statistischen Vorteil für Macitentan gegenüber Placebo (HR: 0,48; 95 %-KI: 0,28; 0,83; siehe Abbildung 8). UE, 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.

Der pU argumentiert, dass die Annahme, die sich aus den Ergebnissen zur Analyse der leberstörungsbezogenen AESI ergäbe, dass Macitentan ein positives hepatisches Sicherheitsprofil besitze, durch die Ergebnisse der Leberfunktionstests gestützt würden. Der Anteil der Patienten, die eine Abweichung des ALT- oder des AST-Wertes über das Dreifache des Normalbereiches hinaus aufwiesen betrug 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 (FDA, 2009)) hinaus aufwiesen war 2,1 % im Macitentan-Arm und 0,4 % im Placebo-Arm.

Hypotonie

Die Inzidenz hypotonieassoziierter UE war im Macitentan-Arm leicht höher als im Placebo-Arm (7,0 % vs. 4,4 %) ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Auch die Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines hypotonieassozierten UE bis EOT + 28 Tage zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Macitentan.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden vom Hersteller anhand folgender Stratifizierungen der all-treated-Population durchgeführt:

- 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
- Ethnizität: weiß, asiatisch oder andere (einschließlich schwarz, hispanisch oder irgendeine andere Ethnizität)
- 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

Die Subgruppenanalysen erfolgten post-hoc. Eine Adjustierung für multiples Testen wurde nicht durchgeführt. Im Folgenden werden Belege ($p < 0,05$) und Hinweise ($p < 0,20$) für Effektmodifikationen in den Subgruppen aufgeführt. Für Belege werden zusätzlich die Effektparameter und Konfidenzintervalle der Teilpopulationen der Subgruppen (zum Beispiel Patienten ohne Hintergrundtherapie und Patienten mit Hintergrundtherapie in der Subgruppe PAH-Therapie(n) zur Basiswertbestimmung) berichtet. Für die Subgruppenanalysen wurden 95 Testungen vorgenommen. Es ist zu beachten, dass aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch mit 5 falsch positiven Belegen ($\alpha < 0,05$) und 19 falsch positiven Hinweisen ($\alpha < 0,20$) auf Effektmodifikation zu rechnen ist.

PAH-Therapie(n) zur Basiswertbestimmung

Belege für Effektmodifikationen ($p < 0,05$) zugunsten von Patienten ohne Hintergrundtherapie im Vergleich zu Patienten mit Hintergrundtherapie ergaben sich in der Subgruppe PAH-Therapie zum Basiswert für die Endpunkte Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT (Interaktionstest: $p = 0,0435$; Patienten ohne Hintergrundtherapie: HR: 0,31, 95 %-KI: 0,164;0,587; Patienten mit Hintergrundtherapie: HR: 0,648; 95 %-KI: 0,422;0,994) und Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS (Interaktionstest: $p = 0,0481$; Patienten ohne Hintergrundtherapie: HR: 0,45; 95 %-KI: 0,218;0,909; Patienten mit Hintergrundtherapie: HR: 1,121; 95 %-KI: 0,515;2,041).

Mit Ödemen assoziierte UE traten häufiger bei Patienten ohne Hintergrundtherapie auf als bei Patienten mit Hintergrundtherapie (Interaktionstest: $p = 0,0284$; Patienten ohne Hintergrundtherapie: OR: 2,31; 95 %-KI: 0,973;5,505; Patienten mit Hintergrundtherapie: OR: 0,745; 95 %-KI: 0,440;1,260).

Im Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang ergab sich für die PAH-Therapie ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation

(Interaktionstest: $p=0,1045$). Patienten ohne Hintergrundtherapie hatten tendenziell seltener ein Ereignis unter Macitentan im Vergleich mit Placebo als Patienten mit Hintergrundtherapie.

Für Patienten ohne Hintergrundtherapie ergab sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation bei SUE ($p=0,1463$), wobei Patienten ohne Hintergrundtherapie seltener SUE aufwiesen als Patienten mit Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo. In den Endpunkten UE ($p=0,1464$) und UE, die mit Leberstörungen assoziiert sind ($p=0,1209$) ergab sich ein Hinweis auf Interaktion zugunsten der Patienten, die eine Hintergrundtherapie erhielten im Vergleich zu jenen, die keine Hintergrundtherapie erhielten.

Geographische Region

Einen Hinweis auf eine Interaktion ergab sich für die geographische Region im Endpunkt Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT (Interaktionstest: $p=0,1351$). Der Hinweis auf einen Effekt ist möglicherweise auf eine Verzerrung aufgrund der geringen Anzahl an Patienten zurückzuführen, die in Nordamerika in die Studie aufgenommen wurden (53 Patienten). Ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,1773$) ergab sich 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 geringer zu sein scheint ($p=0,1773$).

Patienten in Europa (West und Ost) erlebten weniger SUE in der Macitentan-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe als Patienten in Asien oder Lateinamerika und Nordamerika. Der Test auf Interaktion ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,1551$). Auffallend sind auch hier wieder die von den übrigen Subgruppen stärker abweichenden Beobachtungen in der Nordamerika-Subgruppe.

WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung

Für Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV zeigte sich ein Beleg für ein geringeres Risiko des Auftretens unerwünschter Ereignisse als bei Patienten in den Klassen I und II (Interaktionstest $p=0,0435$; WHO-/NYHA-Klassen III und IV: OR: 0,21; 95 %-KI: 0,045;1,000; WHO-/NYHA-Klassen I und II: OR: 1,37; 95 %-KI: 0,475;5,835). Für Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV war das Risiko des Auftretens von UE, die mit Ödem assoziiert waren geringer als für Patienten der Klassen I und II ($p=0,00132$; WHO-/NYHA-Klassen III und IV: OR: 0,57; 95 %-KI: 0,295;1,094; WHO-/NYHA-Klassen I und II: OR: 1,76; 95 %-KI: 0,958;3,252). Statistische Signifikanz ergab sich für UE allerdings in keiner der Subgruppen zu UE.

Im Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6 deuteten die Ergebnisse des Interaktionstests auf einen Hinweis für eine Effektmodifikation bezüglich der WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung hin ($p=0,1382$). Für Patienten mit WHO-/NYHA-Klasse III oder IV zur Basiswerterhebung schien der Effekt weniger stark ausgeprägt als für Patienten der Klassen I und II. Der Interaktionstest beim Endpunkt Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 zeigte einen Hinweis auf Interaktion bezüglich WHO-/NYHA-Klasse zum Zeitpunkt

der Basiswerterhebung ($p=0,1370$). Patienten mit WHO-/NYHA-Klasse von III oder IV erreichten eine größere mittlere Verbesserung des 6-MWD im Vergleich zu Patienten mit WHO-/NYHA-Klasse I und II (Median 27 vs. 6).

Bei den SUE ließ sich eine geringere Odds Ratio bei Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV gegenüber den Klassen I und II beobachten, mit einem Hinweis auf Interaktion ($p=0,1062$). Einen Hinweis auf Effektmodifikation lieferte auch der Interaktionstest zu UE, die zu Therapieabbruch führten ($p=0,1952$). Hier zeigte sich ein Vorteil von Macitentan vs. Placebo in den WHO-/NYHA-Klassen III und IV.

Geschlecht

In der psychischen Summenskala des SF-36 zeigen die Ergebnisse des Interaktionstests einen Beleg (Interaktionstest: $p=0,0289$) für eine Effektmodifikation in der Subgruppe Geschlecht. Hierbei berichteten die männlichen Patienten zu Monat 6 eine stärkere Verbesserung der psychischen Komponente im Vergleich zu Placebo als die weiblichen Patientinnen (männlich: mediane Veränderung: 5,6; 95 %-KI: 1,4;10,0; weiblich: mediane Veränderung: 0,8; 95 %-KI: -0,9;2,8).

Im Endpunkt UE, die zu einem Therapieabbruch führten zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion ($p=0,0039$). In der Subgruppe der Männer kam es hierbei zu statistisch signifikant weniger UE mit Macitentan statt Placebo (OR: 0,19; 95%-KI: 0,052;0,696), in der Subgruppe der weiblichen Patientinnen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einer Tendenz zum Vorteil für Placebo (OR: 1,63; 95%-KI: 0,813;3,281).

Der Interaktionstest beim Endpunkt Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 zeigt einen Hinweis auf Interaktion bezüglich des Geschlechts ($p=0,0563$). Auch hier zeigte sich ein größerer Effekt in der Subgruppe der männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Patientinnen (Median 32,0 vs. 9,0).

PAH-Ätiologie

Die PAH-Ätiologien zum Zeitpunkt der Basiswertbestimmung wurden unterteilt in 1) idiopathische, familiäre und mit HIV-Infektion, Arzneimitteln und Toxinen assoziierten PAH, 2) mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH und 3) mit angeborenem einfachen Herzfehler assoziierte PAH. Der Interaktionstest beim Endpunkt Veränderung der 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6 zeigte einen Hinweis auf Interaktion bezüglich der PAH-Ätiologie zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung ($p=0,0526$). Die zusammengefasste PAH-Ätiologie-Gruppe 1 schien demnach stärker von der Intervention zu profitieren als die Gruppen 2 und 3.

Ethnizität

Der Interaktionstest beim Endpunkt Tod wegen PAH bis EOS zeigte einen Hinweis auf Interaktion bezüglich der Ethnizität der eingeschlossenen Patienten ($p=0,1557$). Kaukasische und asiatische Patienten wiesen tendenziell, aber nicht statistisch signifikant weniger Ereignisse unter Placebo im Vergleich mit Macitentan auf als Patienten anderer Ethnizitäten.

2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Gesamtpopulation der Studie SERAPHIN einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

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 therapierelevanten 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). [...]

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. [...]

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.

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. [...]

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. [...]

Zusammenfassung

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.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1. Design und Methodik der Studie SERAPHIN

Bei der SERAPHIN-Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte, ereignisgetriebene Phase-III-Studie. In die Studie waren Patienten ab 12 Jahre oder älter mit symptomatischer PAH der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse II bis IV eingeschlossen, die eine idiopathische, familiäre oder mit Kollagenosen, einfachen angeborenen Shunts des systemischen zum pulmonalen Kreislauf, HIV-Infektionen oder Medikamenten und Toxinen assoziierte PAH hatten. Macitentan ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination für die Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III in der Dosierung 10 mg. Zwar waren in der SERAPHIN-Studie auch Patienten mit WHO-/NYHA-Klasse IV eingeschlossen, dies waren jedoch nur 2,1 % der Patienten im Macitentan-Arm und 1,6 % der Patienten im Placebo-Arm. In der SERAPHIN-Studie wurden Patienten mit PAH, die mit portalem Hochdruck, Schilddrüsenstörungen, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher, angeborenen hämorrhagischen Teleangiektasien, Hämoglobinopathien, myoproliferativen Störungen oder Splenektomie assoziiert waren, ausgeschlossen. Auch Patienten mit PAH, die mit nicht korrigierten einfachen, kombinierten oder komplexen Shunts des systemischen zum pulmonalen Kreislauf assoziiert ist und Patienten mit PAH, die mit signifikanten venösen oder kapillaren Einwirkungen, bekannter Venenverschlusskrankheit und pulmonal-kapillarer Hämangiomatose assoziiert ist wurden ausgeschlossen. Diese Patientengruppen sind laut Fachinformation, trotz der Nichtberücksichtigung in SERAPHIN, für die Behandlung mit Macitentan zugelassen.

Die Patienten wurden im 1:1:1-Verhältnis auf drei Behandlungsgruppen (3 mg Macitentan, 10 mg Macitentan, Placebo) randomisiert. Macitentan ist nur in der Dosierung 10 mg zugelassen, daher stellte der pU im Dossier nur diese Gruppe im Vergleich zu Placebo dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde diesem Vorgehen gefolgt. Randomisierung und Fallzahlplanung sind im Studienprotokoll beschrieben und wurden adäquat umgesetzt. Im 10 mg Macitentan-Arm waren 242 Patienten und im Placebo-Arm 250 Patienten randomisiert. Die Baselinecharakteristika des Macitentan-Arms und des Placebo-Arms unterschieden sich nicht wesentlich. Die Studie wurde an 158 Zentren in 39 Ländern, zwischen dem 25. Mai 2008 (Einschluss des ersten Patienten) und dem 15. März 2012 (Untersuchung des letzten in die Studie eingeschlossenen Patienten) durchgeführt. Die meisten Patienten hatten idiopathische PAH (10 mg Macitentan: 56 %, Placebo: 51 %) gefolgt von PAH assoziiert mit Bindegewebs-erkrankung (10 mg Macitentan: 30 %, Placebo: 33 %).

Der primäre Endpunkt der Studie war ein zusammengesetzter Endpunkt aus Mortalitäts- und Morbiditätsereignissen. Das Ende der Studie wurde erreicht, nachdem das Ziel von 285 durch das Clinical Event Committee bestätigten Ereignissen erreicht wurde. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 118 Wochen im Macitentan-Arm und bei 101 Wochen im Placebo-Arm. Die Auswertung zur Wirksamkeit erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Das Erreichen eines primären Ereignisses führte zur Beendigung der Behandlungsphase. Patienten, bei denen eine Verschlechterung der PAH (Erreichen des primären Endpunktes) zur Beendigung der (doppelblinden) Behandlungsphase geführt hatte, konnten anschließend nach schriftlicher Zustimmung durch den pU 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 kein Ereignis des primären Endpunktes aufgetreten war. Bei SERAPHIN-OL handelt es sich um eine unkontrollierte Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit von Macitentan bei Patienten mit PAH. 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.

Im ursprünglichen Studienprotokoll wurde ein Signifikanzniveau von 0,01 (hoch statistisch signifikant) bestimmt. Die Alphafehler-Kumulierung aufgrund des multiplen Testens von zwei aktiven Behandlungsarmen versus Placebo wurde mittels Bonferroni-Korrektur neutralisiert, so dass die Vergleiche der aktiven Dosierungen versus Placebo auf einem nominalen alpha-Fehler Niveau von 0,005 durchgeführt wurden. In einer Protokolländerung wurde zusätzlich das Erreichen statistischer Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 0,025 (statistisch signifikant, nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen) definiert. Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet. Eine weitere Adjustierung für multiples Testen der sekundären Endpunkte wurde daher nicht durchgeführt.

Aufgrund des Designs und der Methodik wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen.

3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit

Primärer Endpunkt

Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses

Der primäre Endpunkt der SERAPHIN-Studie war die Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses vom Beginn der Behandlungsphase. Der Endpunkt setzte sich wie in Abbildung 9 zu sehen zusammen. Ein unabhängiges Clinical Event Committee (CEC) begutachtete sämtliche Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse in verblinder Weise und bewertete, ob die Kriterien für einen Einschluss in die Analyse des primären Endpunktes erfüllt waren.

Die Endpunktkomponenten Tod, atriale Septostomie (indiziert bei Versagen der optimalen medikamentösen Therapie, persistierendem Rechtsherzversagen, rezidivierenden Synkopen, als Überbrückung bis zur Transplantation und wenn es keine andere therapeutische Option gibt (Keogh et al., 2009)) und Lungentransplantation können als patientenrelevant eingeordnet werden. Die Patientenrelevanz des Endpunkts Initiierung einer Prostanoidtherapie ist unklar. Die Prostanoidtherapie wird meist eingeleitet, wenn Patienten auf die first-line Behandlung, zum Beispiel mit ERA, nicht mehr ansprechen oder wenn sie ein hohes Mortalitätsrisiko aufweisen. Die intravenöse Therapie mit Prostanoiden kann mit erheblichen Komplikationen aufgrund von Infektionen einhergehen (Ruan et al., 2010; McLaughlin et al., 2009b).

Abbildung 9: Zusammensetzung des kombinierten Endpunkts Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses von Behandlungsbeginn bis EOT



Die Endpunktkomponente andere Verschlechterung der PAH setzt sich zusammen aus Verschlechterung der 6-MWD, Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens und Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments. Es liegen keine ausreichenden Nachweise dafür vor, dass eine Veränderung des 6-MWD ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt wie etwa die Mortalität ist. Die Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse kann möglicherweise als ein Surrogat für Mortalität gewertet werden; die Studien, die dies nahelegen weisen jedoch methodische Mängel auf, so dass eine zuverlässige Validierung nicht vorliegt (Nickel et al., 2012; Barst et al., 2013). Das Auftreten oder die Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens sind nicht weiter definiert. Die Patientenrelevanz dieser Endpunktkomponente kann nicht abschließend beurteilt werden. Die Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments zeigt in der Regel eine Verschlechterung der Erkrankung an oder ein Nachlassen des Ansprechens. Auch hier ist die Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar. Die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Schwere nicht eindeutig ableiten. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

Im Beobachtungszeitraum (EOT + 7 Tage) trat bei 76 Patienten (31,4 %) des Macitentan-Arms und bei 116 Patienten (46,4 %) des Placebo-Arms ein CEC-bestätigtes Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis auf. Macitentan führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Hazard Ratios von 45 % (HR: 0,547; 97,5 %-KI: 0,392;0,762; $p < 0,0001$) gegenüber Placebo. Patienten im Macitentan-Arm zeigten eine NNT von 6,1 (95 %-KI: 4,48;10,80) nach 2 Jahren.

Sekundäre Endpunkte

Veränderung des 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6

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 bestimmt. Beim 6-Minuten-Gehtest wurde die Strecke bestimmt, die die Patienten über sechs Minuten in einem 30 m langen, flachen Korridor zurücklegen konnten. Fehlende Werte wurden adäquat imputiert. Es liegen keine ausreichenden Nachweise dafür vor, dass eine Veränderung des 6-MWD ein Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt ist, etwa für Mortalität (EMA, 2009). Die EMA empfiehlt, dass der Endpunkt 6-MWD gemeinsam mit weiteren Effektivitäts-Endpunkten erhoben werden kann, wenn die beantragte Indikation auf einen Effekt der klinischen Verschlechterung abzielt. Auch liegen für Patienten mit PAH keine verlässlichen Ergebnisse zu minimal important differences (MID) vor. In einer Studie von Gilbert et al. (2009) wurde post-hoc für Patienten mit PAH für die 6-MWD eine MID von 41 m bestimmt. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

Patienten im Macitentan-Arm verbesserten sich vom Basiswert bis Monat 6 um 12,5 m, während sich die Patienten im Placebo-Arm um 9,4 m verschlechterten. Dies führte zu einem Behandlungseffekt von einer Verbesserung von 22 m im Macitentan-Arm (97,5 %-KI: 3,2;40,8; p=0,0078).

Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6

Zur Definition der WHO-/NYHA-Klassen sei auf Kapitel 1 verwiesen. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig. Fehlende Werte wurden adäquat imputiert. Die EMA empfiehlt die WHO-/NYHA-Klassifikation als Endpunkt für klinische Symptome, da für diese ein prognostisch prädiktiver Wert bei Patienten mit idiopathischer PAH nachgewiesen werden konnte (EMA, 2009). Eine Langzeitverbesserung der WHO-/NYHA-Klasse stellt demnach für die EMA einen klinisch signifikanten Endpunkt dar. Aufgrund der Subjektivität der funktionalen Klassifikation, die sowohl vom Patienten als auch vom Arzt abhängt, ist der Endpunkt als alleiniger primärer Endpunkt nach Ansicht der EMA ungeeignet. In unkontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen einer verbesserten Funktionsklasse und einem längeren Überleben bzw. einer verschlechterten Funktionsklasse und einem kürzeren Überleben besteht. Die WHO-/NYHA-Klasse stellt daher möglicherweise ein Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität dar. Das Design der Studien, in denen der Zusammenhang zwischen WHO-/NYHA-Klasse und Mortalität untersucht wurde, reicht jedoch als Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht aus (Nickel et al., 2012; Barst et al., 2013). Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

22,3 % der Patienten im Macitentan-Arm verbesserten sich bezüglich ihrer WHO-/NYHA-Klasse vom Baselinewert bis Monat 6 versus 12,9 % der Patienten im Placebo-Arm. Der Behandlungseffekt lag bei RR 1,74 (97,5 %-KI: 1,10;2,74; p=0,0063).

Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT

Die Zeit bis zum Tod wegen PAH oder zur Hospitalisierung wegen PAH wurde bestimmt als Zeit zwischen Beginn der Intervention und Tod wegen PAH oder der Hospitalisierung wegen PAH bis zu EOT + 7 Tage. Der Endpunkt umfasst auch ein mit der Studienmedikation assoziiertes UE, welches zu einem Abbruch der Studienmedikation führte, mit tödlichem Ausgang bis 4 Wochen nach Abbruch der Studienmedikation. Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten kann als patientenrelevant angesehen werden. Aufgrund des international unterschiedlichen Versorgungskontexts ist jedoch die Validität dieses Endpunkts fraglich. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

Es erreichten insgesamt 50 Patienten (20,7 %) im Macitentan-Arm und 84 Patienten (33,6 %) im Placebo-Arm ein Ereignis des zusammengesetzten Endpunkts Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH. Der Behandlungseffekt lag bei HR 0,5 (97,5 %-KI: 0,34;0,75; $p < 0,0001$).

Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang

Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang wurde bestimmt als Zeit vom Beginn der Behandlungsphase bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT + 7 Tage oder Zeit bis zum Auftreten eines therapiebedingten UE bis EOT + 7 Tage, das sowohl zum permanenten Therapieabbruch der Studienmedikation als auch innerhalb von vier Wochen nach EOT zum Tod führte. Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm.

Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS

Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS wurde bestimmt als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod bis EOS. Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Zu beachten ist, dass in diesem Endpunkt alle Todesfälle bis zum EOS erfasst wurden, auch diejenigen, die nach dem EOT aufgetreten waren. In der Zeit nach EOT bekamen einige Patienten aus dem Placebo-Arm möglicherweise bereits Macitentan 10 mg im Rahmen der SERAPHIN-OL-Studie. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist daher als hoch einzustufen.

Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm. Der häufigste Grund für das Versterben lag in der Verschlechterung der PAH.

Explorative Endpunkte

Veränderung der Lebensqualität gemessen mit dem SF-36-Fragebogen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des SF-36-Fragebogens bei Patienten über 14 Jahre erhoben. Die einzelnen Dimensionen des SF-36 sowie die Summenskalen wurden auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert dargestellt. Fehlende Werte für den Endpunkt wurden adäquat imputiert. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Es ist jedoch zu beachten, dass der SF-36 für Patienten mit PAH nicht validiert ist. In einer Studie von Gilbert et al. (2009) wurden post-hoc für vier Skalen des SF-36, die als besonders geeignet für Patienten mit PAH angesehen wurden, MID bestimmt. Dafür wurden die Skalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und Vitalität ausgewählt. Für die körperliche Funktionsfähigkeit ergab sich eine MID von 13, für die körperliche Rollenfunktion eine MID von 25, für die soziale Funktionsfähigkeit eine MID von 21 und für die Vitalität eine MID von 15 Punkten. Trotz methodischer Limitationen der Studie deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine relevante Veränderung des Gesundheitsstatus der Patienten nur durch relativ große Unterschiede im SF-36 abgebildet wird. In einer Studie von Twiss et al. (2013) wurden die psychometrischen Eigenschaften des SF-36 denen des CAMPHOR-Fragebogens bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie gegenübergestellt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass nur die SF-36-Domänen körperliche Funktionsfähigkeit und allgemeine Gesundheitswahrnehmung dazu geeignet sind, die Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie abzubilden. Die psychometrischen Eigenschaften des CAMPHOR-Fragebogens wurden als wesentlich besser und geeignet für die Messung der Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingeschätzt.

Alle Einzeldimensionen sowie die beiden Summenskalen zeigten bei Patienten im Macitentan-Arm nach 6 Monaten eine Verbesserung gegenüber dem Basiswert, während sich die Patienten im Placebo-Arm in verschiedenen Dimensionen und in der körperlichen und psychischen Summenskala verschlechterten. Der Behandlungseffekt war in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimension allgemeine Gesundheitswahrnehmung und in den Summenskalen statistisch signifikant, die Veränderungen waren allerdings jeweils numerisch relativ gering. Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Ergebnisse kann aufgrund des Fehlens von MID nicht vorgenommen werden.

Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index

Die Borg-Skala ist ein psychophysisches Maß, mithilfe dessen Patienten Symptome berichten können, die mit einer aktuellen körperlichen Aktivität, z. B. Übung, verbunden sind. Die Borg-Skala stuft Atemnot auf einer Skala von 0-10 ein, wobei 0 überhaupt keine Beeinträchtigung und 10 eine sehr, sehr schwere Beeinträchtigung umschreiben. Basierend auf retrospektiven Analysen wurde eine MID von 1 diskutiert (Ries, 2005). Das Dana-Point-Symposium schlägt vor für die Lebensqualität neben generischen auch krankheitsspezifische Fragebögen zu berücksichtigen. Unter anderem wird empfohlen, auch typische Symptome der PAH über Lebensqualitätsfragebögen zu erfassen, etwa die Dyspnoe. Hier wird der Borg-Score vorgeschlagen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Borg-Score

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Macitentan

ergänzend dargestellt. Eine Validierung bei Patienten mit PAH als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Fehlende Werte für den Endpunkt wurden adäquat imputiert. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig.

Die Veränderung des Mittelwerts des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6 lag bei $-0,5$ (SD: $\pm 2,06$). Der Behandlungseffekt von Macitentan vs. Placebo nach 12 Monaten lag bei $-0,38$ (95%-KI: $-0,63; +0,13$; $p=0,0029$). Der geringere Wert indiziert eine Verbesserung im Macitentan-Arm, jedoch ist die numerische Veränderung relativ gering, so dass die klinische Relevanz (im Sinne von minimal important differences) vermutlich gering ist.

Weitere ungeplante Endpunkte

Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS

Die Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS wurde bestimmt als Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod bis EOS wegen PAH. Der Endpunkt beinhaltet alle Todesfälle, die vom CEC als mit PAH assoziiert gewertet wurden und alle anderen Todesfälle assoziiert mit PAH, identifiziert auf Basis verblindeter Daten für Todesfälle zwischen EOT und EOS, die dem CEC nicht übermittelt wurden. Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Der Endpunkt wurde nicht im Studienprotokoll geplant, wurde aber im SAP eingeführt und im Studienbericht beschrieben. Zu beachten ist, dass in diesem Endpunkt alle Todesfälle wegen PAH bis zum EOS erfasst wurden, auch diejenigen, die nach dem EOT aufgetreten waren. In der Zeit nach EOT bekamen einige Patienten aus dem Placebo-Arm möglicherweise bereits Macitentan 10 mg im Rahmen der SERAPHIN-OL-Studie. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist daher als hoch einzustufen.

Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm.

3.2.1. Zusammenfassende Einschätzung zu den Wirksamkeitsendpunkten

Macitentan zeigte im primären Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo. Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisiert in folgender Reihenfolge ausgewertet:

- Veränderung des 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6
- Veränderung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6
- Zeit bis zum Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT
- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang
- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bis EOS

Statistische Signifikanz wurde nur angenommen, sofern die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Das vordefinierte nominale Signifikanzniveau ($p < \alpha/2$, zweiseitig) wurde für den primären Endpunkt der gleichen Dosierungsgruppe erreicht.

und

- Das vordefinierte nominale Signifikanzniveau ($p < \alpha/2$, zweiseitig) wurde für alle in der Sequenz vorrangigen Endpunkte der gleichen Dosierungsgruppe erreicht.

Entsprechend der statistischen Auswertungsmethodik besteht für keinen der sekundären Endpunkte statistische Signifikanz auf dem ursprünglich geplanten alpha-Fehler-Niveau von 0,005 (nach Bonferroni-Korrektur). Auf dem statistische Signifikanz ausweisenden, aber nicht hoch signifikanten Niveau von 0,025 (nach Bonferroni-Korrektur) ergibt sich für die ersten drei sekundären Endpunkte in der Hierarchie statistische Signifikanz. Die Endpunkte Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index, Veränderung der Lebensqualität gemessen mit dem SF-36-Fragebogen und Zeit bis zum Tod wegen PAH bis EOS liegen außerhalb der vordefinierten kontrollierten Sequenz und besitzen daher eine rein deskriptive Bedeutung.

Im EPAR zu Macitentan wird darauf aufmerksam gemacht, dass einige Populationen in der SERAPHIN-Studie unterrepräsentiert sind. So wurden insgesamt nur 20 pädiatrische Patienten rekrutiert. Anders als in der Population der erwachsenen Patienten brachen 70 % der pädiatrischen Patienten die Behandlung mit Macitentan aufgrund einer Krankheitsprogression ab, wodurch der Einsatz von Macitentan bei Kindern nicht empfohlen werden könne.

Zusätzlich weist der EPAR darauf hin, dass etwas 64 % der Patienten zur Baselineuntersuchung eine andere PAH-Therapie erhielten. Sildenafil war dabei die häufigste PAH-Therapie, die 58 % der Studienpopulation erhielten. Die Wirksamkeit von Macitentan war vergleichbar für Patienten, die eine weitere PAH-Therapie erhielten und Patienten, die keine weitere PAH-Therapie erhielten. Die EMA wertet diese Daten als robust genug, um die Eignung von Macitentan allein oder als Kombinationstherapie zu bestätigen.

3.3. Unerwünschte Ereignisse

UE wurden bis EOT + 28 Tage ausgewertet. Wechselten Patienten nach dem Ende der Behandlung unmittelbar in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL, wurden UE, die 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. Macitentan wurde im Median 118,4 Wochen und Placebo 101,3 Wochen verabreicht.

94,6 % der Patienten im Macitentan-Arm und 96,4 % der Patienten im Placebo-Arm erlebten mindestens ein UE. Als häufigstes UE kam es unter Macitentan zu einer Verschlechterung der PAH bei 22 % der Patienten gefolgt von peripheren Ödemen (18 %) und Infektionen der oberen Atemwege (15 %). Im Placebo-Arm war ebenfalls das häufigste UE die Verschlechterung der PAH, die bei 35 % der Patienten eintrat. Das zweithäufigste UE im Placebo-Arm war Rechtsherzversagen (23 %) gefolgt von peripheren Ödemen (18 %). Etwas häufiger im

Macitentan-Arm als im Placebo-Arm traten Nasopharyngitis, Bronchitis und Kopfschmerz (14 % vs. 10 %; 12 % vs. 6 % und 14 % vs. 9 %) sowie Anämie (13 % vs. 3 %) auf.

SUE wurden insgesamt seltener bei Patienten beobachtet, die mit Macitentan behandelt wurden als bei Patienten, die im Placebo-Arm waren (45 % vs. 55 %). 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 SUE durch Macitentan gegenüber Placebo. Die häufigsten SUE im Macitentan-Arm waren die Verschlechterung der PAH bei 13,2 % der Patienten gefolgt von Rechtsherzversagen (9,5 %) und Anämie (2,5 %). Im Placebo-Arm waren die häufigsten SUE die Verschlechterung der PAH bei 22,5 % der Patienten gefolgt von Rechtsherzversagen (16,1 %) und Pneumonie (3,2 %).

Therapieabbrüche traten bei 10,7 % der Patienten im Macitentan-Arm und bei 12,4 % im Placebo-Arm auf. Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation waren UE, die in Beziehung zur zugrunde liegenden Erkrankung standen, vorwiegend die Verschlechterung der PAH oder Rechtsherzversagen.

UE von gesondertem Interesse waren Ödeme, Verringerung des Hämoglobins, Leberfunktionsstörungen und abnorme Leberfunktion und Hypotonie. Für das Auftreten ödemassoziierter UE wurde in den einzelnen Behandlungsgruppen eine etwa gleiche Inzidenz beobachtet. UE, die mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert werden, wurden im Macitentan-Arm häufiger beobachtet als im Placebo-Arm (15,7 % vs. 4,8 %). Dies entsprach einem statistisch signifikant häufigerem Auftreten eines anämieassoziierten UE (RR: 3,26; 95 %-KI: 1,74;7,62; $p<0,0001$). Die Hazard Ratio für die Zeit bis zum ersten UE, das mit einer Verringerung des Hämoglobinspiegels assoziiert ist, betrug 2,87 (95 %-KI: 1,50;5,49). Die Inzidenz von UE, die im Zusammenhang mit Leberstörungen oder abnormer Leberfunktion stehen war im Macitentan-Arm niedriger als im Placebo-Arm (8,7 % vs. 14,5 %; RR: 0,60; 95 %-KI: 0,32;1,00; $p=0,0493$). Auch die Zeit bis zum ersten UE, das mit einer abnormen Leberfunktion assoziiert ist bis zu EOT + 28 Tage zeigt einen statistischen Vorteil für Macitentan gegenüber Placebo (HR: 0,48; 95 %-KI: 0,28;0,83). Die Inzidenz hypotonieassoziiertes UE war im Macitentan-Arm leicht höher als im Placebo-Arm (7,0 % vs. 4,4 %) ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Eine Einteilung der UE nach CTCAE-Graden wurde nicht vorgenommen.

Im EPAR wird betont, dass trotz der positiven Ergebnisse aus der SERAPHIN-Studie ein möglicher Zusammenhang zwischen Macitentan und dem Risiko für Lebertoxizität nicht definitiv ausgeschlossen werden könne. Macitentan sei daher für Patienten mit Transaminasewerten von $> 3 \times \text{ULN}$ und Patienten mit schweren hepatischen Einschränkungen kontraindiziert. Zudem sei, wie auch für andere ERA, Macitentan nicht empfohlen bei Patienten mit klinisch signifikanter Anämie. Die EMA geht davon aus, dass Macitentan ein mit anderen ERA vergleichbares Sicherheitsprofil habe.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Macitentan sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der PAH erfahren ist.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen die Versorgung der verschreibenden Ärzte mit einem Verordner-Kit, welches neben der Fachinformation von Opsumit® eine Verschreibungscheckliste und eine Informationsbroschüre zu Opsumit® (*health-care professional brochure*, HCP) für Ärzte sowie Patientenerinnerungskarten für Patienten enthält. In Letzteren wird das Risiko von Anämien, Hepatotoxizität und Teratogenität sowie die Notwendigkeit zuverlässiger Kontrazeption adressiert.

Zusammenfassung der Bewertung

Macitentan ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Macitentan in der Dosierung 10 mg ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III.

Die Nutzenbewertung von Macitentan basiert auf der im Dossier dargestellten zulassungsbegründenden Studie SERAPHIN. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, ereignisgetriebene Phase-III-Studie. In die Studie waren Patienten ab 12 Jahren oder älter mit symptomatischer PAH der modifizierten WHO-/NYHA-Klasse II bis IV eingeschlossen, die eine idiopathische, familiäre oder mit Kollagenosen, einfachen angeborenen Shunts des systemischen zum pulmonalen Kreislauf, HIV-Infektionen oder Medikamenten und Toxinen assoziierte PAH hatten. Aufgrund des Designs und der Methodik der Studie wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der Studie SERAPHIN werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Macitentan ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Macitentan 10 mg vs. Placebo	Effekt
Mortalität		
Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang	5,8 % vs. 7,6 %	↔
Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts Tod jeglicher Ursache bis EOS	14,0 % vs. 17,6 %	↔
Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts Tod wegen PAH bis EOS	10,7 % vs. 11,2 %	↔
Morbidität		
Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses ¹⁾	31,4 % vs. 46,4 %	↑↑
Veränderung 6-MWD vom Basiswert zu Monat 6	12,5 m vs. -9,4 m	↑↑
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert zu Monat 6	22,3 % vs. 12,9 %	↑↑
Anteil der Patienten mit Erreichen des Endpunkts Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT	20,7 % vs. 33,6 %	↑↑

Endpunkt	Macitentan 10 mg vs. Placebo	Effekt
Lebensqualität		
Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 gemessen mit dem SF-36 (Mittelwert)	Körperliche Summenskala Psychische Summenskala	↑↑ ↑↑
Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6	0,4 Punkte vs. -0,1 Punkte	↑↑
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Anteil der Patienten mit UE bis zu 28 Tage nach EOT	94,6 % vs. 96,4 %	↔
Anteil der Patienten mit SUE bis zu 28 Tage nach EOT	45,0 % vs. 55,0 %	↑
Anteil der Patienten mit UE, die zu vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation führen	10,7 % vs. 12,4 %	↔
Anteil der Patienten mit UE von gesondertem Interesse, gesamt	41,3 % vs. 36,5 %	↔
Leberstörungen und abnormale Leberfunktion	8,7 % vs. 14,5 %	↑
Senkung des Hämoglobins	15,7 % vs. 4,8 %	↓
Ödeme	20,7 % vs. 20,1 %	↔
Hypotonie	7,0 % vs. 4,4 %	↔

¹⁾ Definiert durch: Tod oder Auftreten eines therapiebedingten UE mit tödlichem Ausgang *oder* atriale Septostomie *oder* Hospitalisierung für eine atriale Septostomie *oder* Lungentransplantation *oder* Hospitalisierung für eine Lungentransplantation *oder* Initiierung einer intravenösen oder subkutanen Prostanoid-Gabe *oder* Hospitalisierung zur Initiierung einer Prostanoid-Gabe *oder* andere Verschlechterung der PAH (Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert *und* Verschlechterung der PAH-Symptome (Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse *oder* Auftreten *oder* Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens) *und* Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments). Die Endpunktkomponenten atriale Septostomie *oder* Hospitalisierung für eine atriale Septostomie *und* Lungentransplantation *oder* Hospitalisierung für eine Lungentransplantation traten nicht auf. Die meisten Ereignisse des primären Endpunkts waren auf die Endpunktkomponente andere Verschlechterung der PAH zurückzuführen (Macitentan-Arm: 59 (24,4 %), Placebo-Arm: 93 (37,2 %)).

Abkürzungen: 6-MWD: 6-Minuten-Gehstrecke, EOS: end of study, EOT: end of treatment, NYHA: New York heart association, PAH: pulmonal arterielle Hypertonie, SF-36: Short-form 36, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis, WHO: world health organization

Referenzen

Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 144(1): 160-8.

Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(1 Suppl), 78-84.

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM. 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* 2011; 30(9): 982-9.

Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122(2): 164-72.

Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO, et al. Effect of Macitentan on hospitalization: results from the SERAPHIN trial (ENTWURF). 2014.

Chen H, Taichman DB, Doyle RL. Health-related quality of life and patient-reported outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008; 5(5): 623-30.

Chua R, Keogh AM, Byth K, O'Loughlin A. Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med J.* 2006; 36(11): 705-10.

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine* 1991; 115(5): 343-9.

European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2009). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Stand Oktober 2013. London EMA, 2013.

Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2013; 143(2): 315-23.

Frost AE, Badesch DB, Miller DP, Benza RL, Meltzer LA, McGoon MD. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest.* 2013; 144(5): 1521-9.

Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126(3): 349-56.

Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) et al. 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). *Eur Heart J.* 2009; 30 (20): 2493-537.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Berlin G-BA. 2012.

Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest* 2009; 135(1): 137-42.

Gomberg-Maitland M, Thenappan T, Rizvi K, Chandra S, Meads DM, McKenna SP. United States validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). *Heart Lung Transplant* 2008; 27(1): 124-30.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1. Köln IQWiG, 2013.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pirfenidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A11-18. Köln IQWiG, 2011.

Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Darteville PG, Frost AE, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(1 Suppl): 67-77.

Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, Scarano M, Marfisi R, Tavazzi L, et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *American heart journal* 2010; 159(2): 245-57.

McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res.* 2006; 15(1): 103-15.

McKenna SP, Ratcliffe J, Meads DM, Brazier JE. 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* 2008; 6:65.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. 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* 2009a; 53(17): 1573-619.

McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009b; 54(1 Suppl): 97-107.

McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106(12): 1477-82.

McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. 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* 2005; 25(2): 244-9.

Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. 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* 2012; 39(3): 589-96.

Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European heart journal* 2006; 27(5): 589-95.

Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(4): 1278-82.

Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD shortness of breath questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *J COPD* 2005; 2: 105–110.

Ruan CH, Dixon RAF, Willerson JT, Ruan KH. Prostacyclin Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Tex Heart Inst J.* 2010; 37(4): 391–399.

Rubinfeld M, Lippo G, Bodini BD, Blasi F, Allegra L, Bossone E. Evaluating health-related quality of life, work ability, and disability in pulmonary arterial hypertension: an unmet need. *Chest* 2009; 136(2): 597-603.

Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(4): 780-8.

Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. *Respiratory medicine* 2010; 104(11): 1588-607.

Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J.* 2010; 35(5): 1079-87.

Twiss J, McKenna S, Ganderton L, Jenkins S, Ben-L'amri M, Gain K, et al. Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med.* 2013; 13: 45.

US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. FDA, 2009.