



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan

Vom 17. Juli 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. April 2014 (BAnz AT 29.07.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Macitentan wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Macitentan

Beschluss vom: 17. Juli 2014

In Kraft getreten am: 17. Juli 2014

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (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. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
Mortalität			
n (%)	n (%)	HR [97,5 % KI]	p-Wert
Tod jeglicher Ursache bis EOT oder Auftreten eines UE mit tödlichem Ausgang			
14 (5,8 %)	19 (7,6 %)	0,64 [0,29; 1,42]	0,2037

¹ Daten für die Zielpopulation der Studie (SERAPHIN) aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

² Intention-to-treat-Population.

³ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²	Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²	Intervention vs. Kontrolle	
		Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
Tod jeglicher Ursache bis EOS			
34 (14,0 %)	44 (17,6 %)	0,77 [0,46; 1,28]	0,2509
Tod wegen PAH bis EOS			
26 (10,7 %)	28 (11,2 %)	0,90 [0,49; 1,66]	0,7027
Morbidität			
Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses⁴ (EOT)			
A-priori-Ereigniszeitanalyse bis Monat 36			
n (%)	n (%)	HR [97,5 % KI] AD	p-Wert
76 (31,4 %)	116 (46,4 %)	0,55 [0,39; 0,76] -15 %	< 0,0001
Post-hoc-Auswertung des kombinierten Endpunkts und dessen Einzelkomponenten ⁵			
n (%)	n (%)	RR [95 % KI] AD	p-Wert
76 (31,4 %)	116 (46,4 %)	0,68 [0,53; 0,86] -15 %	0,0009
- Davon „Andere Verschlechterung der PAH“			
59 (24,4 %)	93 (37,2 %)	0,66 [0,49; 0,87] -12,8 %	0,0025
- Davon „Tod“			
16 (6,6 %)	17 (6,8 %)	0,97 [0,49; 1,91]	1,0000
- Davon „Initiierung einer Prostanoidtherapie“			
1 (0,4 %)	6 (2,4 %)	0,17 [0,01; 1,15]	0,1227
Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke vom Basiswert bis Monat 6 (Meter)			
Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [97,5 % KI] Hedges' g ⁶ [95 % KI]	p-Wert
12,5 (83,5)	-9,4 (100,6)	21,9 [3,2; 40,8] Hedges' g 0,25 [0,06; 0,41]	0,0078

⁴ 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 Sechs-Minuten-Gehstrecke 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).

⁵ Für die Komponenten atriale Septostomie bzw. für Lungentransplantation jeweils kein Ereignis.

⁶ Standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Eigene Berechnung.

Interventionsgruppe (Macitentan 10 mg) N = 242 ²		Kontrollgruppe (Placebo) N = 249 ²		Intervention vs. Kontrolle	
				Effektschätzer [KI] AD ³	p-Wert
Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6					
n (%)		n (%)		RR [97,5 % KI] AD	p-Wert
54 (22,3 %)		32 (12,9 %)		1,74 [1,10; 2,74] +9,4 %	0,0063
Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT					
n (%)		n (%)		HR [97,5 % KI] AD	p-Wert
50 (20,7 %)		84 (33,6 %)		0,50 [0,34; 0,75] -12,9 %	< 0,0001
Hospitalisierung wegen PAH bis EOT + 7 Tage (Post-hoc-Auswertung)					
Mittlere jährliche Hospitalisierungsrate [95 % KI]		Mittlere jährliche Hospitalisierungsrate [95 % KI]		RR [95 % KI]	p-Wert
0,11 [0,09; 0,15]		0,22 [0,18; 0,27]		0,50 [0,36; 0,70]	< 0,0001
Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6					
Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)		Mittelwertdifferenz [97,5 % KI] Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
0,4 (2,1)		-0,1 (2,0)		-0,5 [-1,0; -0,1] Hedges' g 0,24 [0,04; 0,45]	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Veränderung der SF-36 v2 Summenskalen vom Basiswert bis Monat 6					
N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [97,5 % KI] Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Körperliche Summenskala					
234	2,3 (7,82)	239	-0,7 (8,68)	3,0 [1,3; 4,7] Hedges' g 0,36 [0,18; 0,54]	k. A.
Psychische Summenskala					
234	1,3 (11,30)	239	-2,1 (12,58)	3,4 [0,9; 5,9] Hedges' g 0,28 [0,10; 0,46]	k. A.

Nebenwirkungen⁷			
n (%)	n (%)	RR [95 % KI] AD	p-Wert
UE			
229 (94,6 %)	240 (96,4 %)	0,98 [0,94; 1,02]	0,3884
SUE			
109 (45,0 %)	137 (55,0 %)	0,82 [0,68; 0,99] -10,0 %	0,0303
Schwere UE			
84 (34,7 %)	112 (45,0 %)	0,77 [0,61; 0,99] -10,3 %	0,0215
Therapieabbrüche aufgrund UE			
26 (10,7 %)	31 (12,4 %)	0,86 [0,50; 1,43]	0,5759
UE von besonderem Interesse⁸			
Ödeme			
50 (20,7 %)	50 (20,1 %)	1,03 [0,71; 1,49]	0,9110
Verringerung des Hämoglobins			
38 (15,7 %)	12 (4,8 %)	3,26 [1,74; 7,62] +10,9 %	< 0,0001
Leberstörungen und abnorme Leberfunktion			
21 (8,7 %)	36 (14,5 %)	0,60 [0,32; 1,00] -5,8 %	0,0493
Hypotonie			
17 (7,0 %)	11 (4,4 %)	1,59 [0,75; 3,59]	0,2456

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; EOS = End-of-Study (Zeitpunkt zum Ende der Studie); EOT = End-of-Treatment (Zeitpunkt zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; PAH = pulmonal arterielle Hypertonie; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; SF-36 v2 = Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen Version 2; WHO-/NYHA-Klasse = World-Health-Organization-/New-York-Heart-Association-Klasse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 580 – 7 850 Patienten

⁷ Patienten mit mindestens einem Ereignis. Auswertung bis EOT + 28 Tage.

⁸ Dargestellt sind die im EPAR diskutierten UE von besonderem Interesse.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Macitentan (Opsumit®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Macitentan sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen die Versorgung der verschreibenden Ärzte mit einem Verschreiber-Kit, welches neben der Fachinformation von Opsumit® eine Verschreibungsscheckliste 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.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Macitentan	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Filmtabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Macitentan	10 mg	30	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Macitentan	3 793,86 €	3 575,97 € [1,80 € ⁹ ; 216,09 € ¹⁰]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Macitentan	43 507,64 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. Juli 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.