

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	8
4. Verfahrensablauf.....	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Macitentan ist der 1. Februar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. Januar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Macitentan zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-01) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Macitentan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie AC-055-302 (SERAPHIN: *Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve clinical outcome*) und der die Zulassung unterstützenden Studien vor. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Macitentan wird die Studie SERAPHIN zugrunde gelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, ereignisgetriebene Phase-III-Studie. Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) wurden im 1:1:1-Verhältnis auf zwei Interventionsgruppen (Macitentan 3 mg und Macitentan 10 mg) und eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Insgesamt wurden 742 Patienten in die Studie aufgenommen. Da

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28. November 2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln.

Macitentan in der Dosierung 10 mg zugelassen ist, nicht aber in der Dosierung 3 mg, werden in der Nutzenbewertung nur die Ergebnisse von Macitentan 10 mg dargestellt, bestehend aus 242 Patienten in der Interventionsgruppe und 249 in der Kontrollgruppe. 63,6 % der Patienten in der Interventionsgruppe und 61,8 % in der Kontrollgruppe erhielten zusätzlich zur Studienmedikation mit Macitentan eine weitere PAH-spezifische Therapie. Nach Erreichen des primären kombinierten Mortalitäts-/Morbiditätsendpunkts oder nach Erreichen des Behandlungsendes ohne Erreichen des primären Endpunkts konnten die Patienten in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL aufgenommen und mit Macitentan 10 mg behandelt werden.

Der Placebo-kontrollierte Vergleich stellt eine Limitation der Studie dar. Die Aussagekraft zur Größenordnung der Effekte ist beeinträchtigt, da lediglich ein Vergleich gegenüber Placebo vorliegt. Eine direkt vergleichende Studie gegenüber bereits zahlreichen auf dem Markt zugelassenen Wirkstoffen wäre ebenfalls möglich gewesen.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Macitentan wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II bis III liegt für Macitentan als Monotherapie oder in Kombination ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Macitentan auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt „Morbidity“) erreicht wird.

Mortalität

Die Analyse der Endpunkte „Tod jeglicher Ursache bis Behandlungsende (EOT)“, „Tod jeglicher Ursache bis Studienende (EOS)“ und „Tod wegen PAH bis EOS“ zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe mit Macitentan gegenüber Placebo.

Morbidity

Erreichen des ersten Morbidity- oder Mortalityereignisses

Das primäre Ziel der Reduktion des Risikos für ein Morbidity- oder Mortalityereignis wurde untersucht vom Beginn der Behandlungsphase bis zum ersten Morbidity- oder Mortalityereignis (definiert als Behandlungsende, EOT). Patienten ohne Ereignis wurden zum frühesten Datum zwischen Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation plus 7 Tage und dem EOS-Datum zensiert. Der primäre Endpunkt setzt sich zusammen aus: 1) Tod oder Auftreten eines therapiebedingten UE mit tödlichem Ausgang oder 2) atriale Septostomie oder Hospitalisierung für eine atriale Septostomie oder

3) Lungentransplantation oder Hospitalisierung für eine Lungentransplantation oder 4) Initiierung einer intravenösen oder subkutanen Prostanoid-Gabe oder Hospitalisierung zur Initiierung einer Prostanoid-Gabe oder 5) Andere Verschlechterung der PAH. Die „Andere Verschlechterung der PAH“ selbst ist definiert als 1) Verschlechterung der Sechs-Minuten-Gehstrecke um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert und 2) Verschlechterung der PAH-Symptome [a) Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse oder b) Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens] und 3) Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments. Die „Andere Verschlechterung der PAH“ setzt somit das Auftreten aller drei Komponenten voraus.

Im Beobachtungszeitraum (EOT plus 7 Tage) trat bei 76 Patienten (31,4 %) des Macitentan-Arms und bei 116 Patienten (46,4 %) des Placebo-Arms ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis auf. Macitentan führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Erreichens des ersten Mortalitäts-/Morbiditätsendpunkts (HR: 0,55; 97,5 % KI: [0,39; 0,76]; $p < 0,0001$) gegenüber Placebo. Die Post-hoc-Analyse der Anzahl der Ereignisse im Untersuchungszeitraum ergab ebenfalls statistische Signifikanz (RR: 0,68; 95 % KI: [0,53; 0,86]; $p = 0,0009$). Bei dem Endpunkt „Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über die sekundären Endpunkte „Tod jeglicher Ursache bis EOT“, „Tod jeglicher Ursache bis EOS“ und „Tod wegen PAH bis EOS“ als eigenständige Endpunkte erhoben. Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen keine Validierungsstudien für den kombinierten Endpunkt vor. Die Patientenrelevanz lässt sich aufgrund der Zusammensetzung aus unterschiedlichen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Schwere nicht eindeutig ableiten.

Das am häufigsten auftretende Ereignis innerhalb des kombinierten primären Endpunktes war die „Andere Verschlechterung der PAH“, die bei 59 Patienten im Macitentan-Arm (24,4 %) und 93 Patienten im Placebo-Arm auftrat (37,2 %). Der Wert ist statistisch signifikant (RR: 0,66; 95 % KI: [0,49; 0,87]; $p = 0,0025$) und entspricht einer absoluten Reduktion der „Anderen Verschlechterung der PAH“ um ca. 13 %. Die Patientenrelevanz des Endpunktes „Andere Verschlechterung der PAH“ ist nicht ausreichend belegt, da er aus subjektiven bzw. in der Patientenrelevanz nicht belegten und nicht nachvollziehbaren Komponenten besteht (z. B. Verschlechterung der PAH-Symptome, Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments). In dem Schweregrad und in der Bedeutung unterscheidet sich der Endpunkt „Andere Verschlechterung der PAH“ für den Patienten erheblich von den anderen Endpunktkomponenten des kombinierten Endpunktes. Für dieses zusammengesetzte Ereignis legt der pharmazeutische Unternehmer keine isolierte Auswertung der einzelnen Komponenten vor. Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum primären Endpunkt eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) vom Basiswert bis Monat 6

Die Sechs-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit und wurde mithilfe des 6-Minuten-Gehtests bestimmt. Eine klinisch relevante Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke ist patientenrelevant. Die Patienten im Macitentan-Arm verbesserten sich vom Basiswert bis Monat 6 um 12,5 Meter, während sich die Patienten im Placebo-Arm um 9,4 Meter verschlechterten; dies entspricht einer mittleren Verbesserung von ca. 22 Meter im Macitentan-Arm (97,5 % KI: [3,2; 40,8]; $p = 0,0078$). Das 95 % Konfidenzintervall liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g).

In der Literatur wird bei der 6-MWD in der hier vorliegenden Indikation eine individuelle Verbesserung der minimalen klinisch relevanten Differenz (MID) von 41 Meter² diskutiert. Eine Responderauswertung zur individuellen MID liegt für Macitentan nicht vor. Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum Endpunkt „Veränderung der 6-MWD vom Basiswert bis Monat 6“ eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6

Das Standardsystem zur Klassifizierung der Schwere der PAH-Erkrankung ist die Einteilung in funktionelle Klassen nach der *World Health Organization* (WHO) bzw. der *New York Heart Association* (NYHA). Die WHO-/NYHA-Klassifizierung beinhaltet die Symptome Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen und Synkopen und gibt damit Auskunft über die Morbidität. 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. In der Behandlungsgruppe mit Macitentan zeigten 22,3 % der Patienten eine Verbesserung bezüglich ihrer WHO-/NYHA-Klasse vom Basiswert bis Monat 6 gegenüber 12,9 % der Patienten in der Placebogruppe. Der Behandlungseffekt lag bei RR: 1,74 (97,5 % KI: [1,10; 2,74]; p = 0,0063). Eine Validierung des Endpunkts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegt nicht vor. Hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt.

Tod wegen PAH oder Hospitalisierung wegen PAH bis EOT

Dieser Endpunkt setzt sich zusammen aus „Tod wegen PAH bis EOT“ und „Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“. Die Mortalität wurde nur erfasst, wenn zuvor kein Hospitalisierungsereignis aufgrund von PAH eingetreten war. Insgesamt 50 Patienten (20,7 %) im Macitentan-Arm und 84 Patienten (33,6 %) im Placebo-Arm erreichten ein Ereignis des zusammengesetzten Endpunkts. Der Behandlungseffekt (Kaplan-Meier-Schätzer) lag bei HR: 0,5 (97,5 % KI: [0,34; 0,75]; p < 0,0001). Dies entspricht einer absoluten Reduktion von ca. 13 %. Für die Endpunktkomponente „Tod wegen PAH bis EOT“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Macitentan-Arm und dem Placebo-Arm. Die Endpunktkomponente „Hospitalisierung wegen PAH bis EOT“ wird nachfolgend gesondert betrachtet.

Hospitalisierung wegen PAH bis EOT

Eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten ist als patientenrelevant anzusehen. Die Post-hoc-Auswertung zeigte, dass die mittlere jährliche Rate PAH-bedingter Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre bei 11,1 (95 % KI: [8,5; 14,5]) im Macitentan-Arm gegenüber 22,1 (95 % KI: [18,0; 27,1]) im Placebo-Arm lag. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion der Hospitalisierungsrate um ca. 50 % (RR: 0,50; 95 % KI: [0,36; 0,70]; p < 0,0001). Dieser Effekt der Verminderung der mittleren jährlichen Rate PAH-bedingter Hospitalisierungen von 11 pro 100 Patientenjahre wird absolut gesehen als gering bewertet.

² Gilbert et al. 2009. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial Hypertension following treatment with sildenafil. *Chest* 2009; 135(1): 137-42.

Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6

Die Borg-Skala ist ein psychophysisches Maß, mithilfe dessen Patienten Symptome berichten können, die mit einer aktuellen körperlichen Aktivität verbunden sind. Die Borg-Skala stuft Atemnot auf einer Skala von 0 bis 10 ein, wobei 0 überhaupt keine Beeinträchtigung und 10 eine sehr, sehr schwere Beeinträchtigung umschreiben. Die Mittelwertdifferenz des Borg-Dyspnoe-Index (vom Basiswert bis Monat 6) zwischen der Behandlungsgruppe mit Macitentan und der Placebogruppe lag bei -0,5 (97,5 % KI: [-1,0; -0,1]). Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Macitentan liegt mit 0,5 Skaleneinheiten unterhalb der als minimalen klinisch relevanten Unterschied in der Literatur diskutierten individuellen Veränderung³ von 1 Skaleneinheit. Eine individuelle Responderanalyse liegt nicht vor. Das 95 % Konfidenzintervall liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g). Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zum Endpunkt „Veränderung des Borg-Dyspnoe-Index vom Basiswert bis Monat 6“ eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich der Ergebnisse zur Verminderung der Hospitalisierungen wegen PAH.

Lebensqualität

SF-36

Die Veränderung der Lebensqualität vom Basiswert bis Monat 6 wurde mit dem nicht krankheitsspezifischen Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen Version 2 (SF-36) gemessen. Die acht einzelnen Dimensionen des SF-36 sowie die beiden Summenskalen (körperliche Summenskala, PCS und psychische Summenskala, MCS) sind auf die allgemeine US-Bevölkerung von 1998 normiert (normbasierter Score). Der Behandlungseffekt ist in allen Dimensionen mit Ausnahme der Dimension „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ statistisch signifikant. Die Verbesserung der psychischen und der körperlichen Summenskala im Vergleich zu Placebo beträgt 3,4 (MCS) bzw. 3,0 (PCS) und ist jeweils ebenfalls statistisch signifikant. Aufgrund der Größe des Effekts kann nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95 % Konfidenzintervall für diese Skalen liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g). Eine individuelle Responderanalyse liegt nicht vor.

Zusammengenommen lassen die Ergebnisse zur Lebensqualität eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht zu.

Nebenwirkungen

In der SERAPHIN-Studie wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis EOT + 28 Tage erhoben.

Die Häufigkeit der Patienten mit mindestens einem UE beträgt im Macitentan-Arm 94,6 % und 96,4 % im Placebo-Arm.

³ Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD shortness of breath questionnaire, Borg Scale, and visual Analog Scale. J COPD 2005; 2: 115-110.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im Macitentan-Arm bei 45 % der Patienten gegenüber 55 % im Placebo-Arm auf. Dieser Wert ist statistisch signifikant (RR: 0,82; 95 % KI: [0,68; 0,99]; $p = 0,0303$) und entspricht einer absoluten Reduktion der SUE von ca. 10 % im Macitentan-Arm. Schwere UE traten bei 34,7 % im Macitentan-Arm gegenüber 45 % im Placebo-Arm. Dieser Wert ist ebenfalls statistisch signifikant (RR: 0,77; 95 % KI: [0,61; 0,99]; $p = 0,0215$) und entspricht einer absoluten Reduktion der schweren UE von ca. 10 % im Macitentan-Arm. Die Verschlechterung der PAH und das Rechtsherzversagen waren die häufigsten schwerwiegenden und schweren UE und traten weniger häufig bei den Patienten im Macitentan-Arm auf. Die Verschlechterung der PAH und die Rechtsherzinsuffizienz werden allerdings bereits als Morbiditätskomponenten des primären Endpunkts berücksichtigt.

Die in der Studie auftretenden Therapieabbrüche aufgrund UE traten in den Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf – Macitentan: 10,7 %, Placebo: 12,4 % – ohne statistisch signifikanten Unterschied. Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch waren UE, die in Beziehung zur zugrunde liegenden Erkrankung standen, vorwiegend die Verschlechterung der PAH oder Rechtsherzversagen.

Hinsichtlich der betrachteten UE von besonderem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die UE „Verringerung des Hämoglobins“ zuungunsten von Macitentan, 15,7 % vs. 4,8 % (RR: 3,26; 95 % KI: [1,74; 7,62]; $p < 0,0001$). Unter Behandlung mit Macitentan trat bei 8,7 % der Patienten mindestens ein UE im Zusammenhang mit Leberstörungen oder abnormer Leberfunktion, demgegenüber lag der Anteil im Placebo-Arm bei 14,5 %. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und zeigt ein Vorteil für die Behandlung mit Macitentan (RR: 0,60; 95 % KI: [0,32; 1,00]; $p = 0,0493$).

Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar, insbesondere wegen der Doppelerfassung von Ereignissen sowohl bei Morbiditätseindpunkten als auch bei Sicherheitseindpunkten; sie stützen aber insgesamt die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als gering.

In der Gesamtbetrachtung werden die Ergebnisse zur Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens (insbesondere Reduktion der Hospitalisierungen wegen PAH) bewertet. Vor diesem Hintergrund ist eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich nicht gerechtfertigt.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Macitentan als gering einzustufen.

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

Zielpopulation: ca. 580 – 7 850 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosierung von Macitentan beträgt 10 mg pro Tag entsprechend der Fachinformation.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Oktober 2012, eingegangen am 22. Oktober 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 20. Dezember 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Januar 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. Januar 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Macitentan ist der 1. Februar 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Mai 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	20. November 2012 4. Dezember 2012	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012	Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dokuments

Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. Juni 2014	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juni 2014 1. Juli 2014	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2014	Beratung und Konsentierung der Beschluss- vorlage
Plenum	17. Juli 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken