

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX und X – Festbetragsgruppenbildung/ Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 2. Mai 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11
5.	Anlage	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Neubildung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Absatz 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung ergeben sich keine Änderungen.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe:	2	
Wirkstoff:	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Ambrisentan	8,2
	Bosentan Bosentan-(x)-Wasser	222,8
	Macitentan	10
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten“	

Die der Neubildung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigelegt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ATC-Code C02KX), die über die Bindung an den Endothelin (ET)-Rezeptoren die Endothelin-vermittelte Aktivierung des Second-Messenger-Systems verhindern, welche zu einer Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen führt. Den Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender gleicher Wirkmechanismus gemein. Die einbezogenen Wirkstoffe besitzen eine zentrale Pyrimidinstruktur und sind daher auch chemisch verwandt.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH)“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 2 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

Unter der Bedingung der bestehenden Preisverhältnisse, wonach identische Packungsgrößen mit unterschiedlichen Wirkstärken zu gleichen Preisen vertrieben werden, geht der Gemeinsame Bundesausschuss nach derzeitigem Stand davon aus, dass weitere

Besonderheiten zu berücksichtigen sind. Den unterschiedlichen täglichen Einnahmehäufigkeiten kann in diesem Fall angemessen Rechnung getragen werden, indem bei der Bestimmung der Wirkstärke (wvg) die Wirkstärke je Tag berücksichtigt und die Packungsgröße entsprechend angepasst wird. Unter diesen Umständen wird die gewählte Vergleichsgröße auch im vorliegenden Fall ihrem Zweck gerecht, die einbezogenen Arzneimittel untereinander vergleichbar zu machen.

Nach § 43 Nr. 2 der Arzneimittel-Richtlinie sind die vom Gemeinsamen Bundesausschuss ermittelten Vergleichsgrößen auf der Grundlage der Verordnungsdaten nach § 35 Absatz 5 Satz 7 SGB V gemäß § 35 Absatz 5 Satz 3 SGB V zu aktualisieren. Daher wird die Anlage X der Arzneimittel-Richtlinie unter der einschlägigen Methodik zur Ermittlung der Vergleichsgröße (Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO) um die Festbetragsgruppe „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ ergänzt.

Die im Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Einwände hinsichtlich der Bildung der Festbetragsgruppe sind wie folgt zu bewerten:

Einwände zur Einbeziehung von Arzneimitteln in Festbetragsgruppen, die nach § 35a SGB V bewertet wurden

Die Instrumente des § 35 und § 35a SGB V stehen nicht in einem Exklusivitätsverhältnis zueinander. Vielmehr sieht der Gesetzgeber mit § 35a Abs. 4 SGB V die Einbeziehung mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbarer Wirkstoffe für den Fall, dass in der frühen Nutzenbewertung keine therapeutische Verbesserung festgestellt werden konnte, ausdrücklich vor.

Grundsätzlich ist dabei auch keine Unterscheidung dahingehend geboten, ob zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens eines neuen Wirkstoffes dieser mit in einer Festbetragsgruppe zusammengefassten Wirkstoffen pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar ist oder zu einem späteren Zeitpunkt eine Festbetragsgruppenbildung unter Einbeziehung eines mit den weiteren Wirkstoffen pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren neuen Wirkstoffes erfolgt. Nach 5. Kapitel § 21 Nr. 3 VerfO prüft der G-BA, ob eine Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 oder Nr. 3 SGB V und 4. Kapitel §§ 19 ff. VerfO möglich ist. Eine solche Prüfung ist hier mit dem Ergebnis einer Festbetragsgruppenbildung „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfolgt.

Auch der Gesetzgeber geht mit den Regelungen zur Kündigung von Erstattungsbeträgen nach § 130b Abs. 3 Satz 4 sowie Abs. 7 Satz 3 SGB V von der Möglichkeit eines erst nach der Vereinbarung eines Erstattungsbetrages in Kraft tretenden Festbetrags aus. Demnach ist auch nicht unklar, in welchem Verhältnis Erstattungsbetrag und Festbetrags zueinander stehen. Vielmehr ersetzt der Festbetrag nach Kündigung einen Erstattungsbetrag mit der Folge einer grundsätzlichen freien Preisbildung durch den pharmazeutischen Unternehmer bei Geltung der Erstattungshöchstgrenze durch den festgesetzten Festbetrag. Zu einer „Doppelgeltung“ kommt es insofern nicht. Insofern bedarf es keiner weiteren gesetzlichen Regelungen.

Ausgehend hiervon mangelt es auch nicht an einer hinreichenden gesetzlichen Anleitung, um Macitentan in die Festbetragsgruppe „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ einzuordnen. Die (gesetzliche) Anleitung des G-BA zu den Voraussetzungen einer Festbetragsgruppenbildung unter den spezifischen Voraussetzungen des § 35 SGB V ist nach ständiger Rechtsprechung engmaschig mit der Folge, dass an der Verfassungsgemäßheit der Rechtssetzung in der Arzneimittel-Richtlinie auf Grundlage des § 35 SGB V auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des Bundesverfassungsgerichts mit Beschluss vom 10. November 2015 – 1 BvR 2056/12 kein Zweifel bleibt (zuletzt BSG, Urt. v. 3. Mai 2018 – B 3 KR 7/17 R).

Daran ändert die Tatsache, dass derselbe Wirkstoff vorgängig eine frühe Nutzenbewertung im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a SGB V durchlaufen hat, grundsätzlich nichts. Die gesetzlichen Voraussetzungen zur Festbetragsgruppenbildung

gelten uneingeschränkt auch für Wirkstoffe, die gleichzeitig die Definition eines neuen Wirkstoffes gemäß § 35a SGB V erfüllen. Eine Bereichsausnahme für neue Wirkstoffe im Rahmen des Anwendungsgebietes des § 35 SGB V ergibt sich weder aus Wortlaut noch aus Systematik und schließlich auch nicht aus Sinn und Zweck der frühen Nutzenbewertung und Festbetragsgruppenbildung. Vielmehr ist auch im Rahmen des § 35a SGB V bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, der medizinische Zusatznutzen nach den inhaltlichen Vorgaben des § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen und dementsprechend vom G-BA zu prüfen. Der Gesetzgeber hat vor dem Hintergrund der frühen Nutzenbewertung und einer darauf gründenden Erstattungsbeitragsvereinbarung lediglich keine Notwendigkeit mehr gesehen, Festbetragsgruppen unter der Vorgabe des § 35a Abs. 1a SGB V a.F. für ausschließlich patentgeschützte Arzneimittel zu bilden (BT-Drucks. 18/10208, S. 26). Die Möglichkeit zur Festbetragsgruppenbildung unter Einschluss auch patentgeschützter Arzneimittel, wenn der erste Vertreter dieser Wirkstoffgruppe außer Patent ist, bleibt hiervon jedoch unberührt.

Einwände zum Vorliegen einer therapeutischen Verbesserung aufgrund der Zulassung als Orphan Drug

Ausweislich des Beschlusses zu Macitentan im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom 6. April 2017 hat der G-BA festgestellt, dass für Macitentan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Diese Feststellungen sind als Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie gemäß § 35a Abs. 3 Satz 6 SGB V verbindlich. Darüber hinaus liegt dem vorgenannten Beschluss die Feststellung des G-BA zugrunde, dass der Umsatz des Arzneimittels, welches als Arzneimittel im Sinne des § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (orphan-drug) anzusehen ist, die maßgebliche Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro überschritten hat mit der Folge, dass der vom Stellungnehmer zitierte und als belegt anzusehende Zusatznutzen (sog. Zusatznutzenfiktion) mit Überschreitung der Umsatzschwelle per gesetzlicher Anordnung entfällt.

Unbenommen davon führt eine Ausweisung und Zulassung eines Arzneimittels als Orphan Drug nicht automatisch zur Anerkennung der Voraussetzungen einer therapeutischen Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V. Jedenfalls mit Entfallen der Zusatznutzenfiktion unterliegt Macitentan vor dem Hintergrund seines Zulassungsstatus als orphan drug keinen weitergehenden Privilegien und unterliegt – wie auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO – denselben inhaltlichen Bewertungsvorgaben für patentgeschützte Arzneimittel. Insofern unterliegen Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppe sowie die Bewertung des zutreffend ermittelten Standes der Studienlage hinsichtlich der Frage, ob diese einer Festbetragsgruppenbildung entgegensteht, dem Gestaltungsspielraum des G-BA (BSG, Urt. v. 1. März 2011 – B 1 KR 7/10 R, Rn. 27).

Dabei ist zu bewerten, ob eine therapeutischen Verbesserung nach Maßgabe des § 35 Abs. 1b SGB V vorliegt.

Die Zulassung entfaltet insofern auch keine Vorgreiflichkeit dergestalt, dass nach den Bewertungskategorien des § 35 Abs. 1 Satz 1 bis 5 SGB V eine therapeutische Verbesserung in jedem Fall festzustellen wäre. Vielmehr steht eine Bewertung sowohl der arzneimittelrechtlichen Zulassung nach § 25 AMG als auch klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten daraufhin an, ob daraus folgt, dass das Arzneimittel mit einem patentgeschützten Wirkstoff den anderen Arzneimitteln aufgrund eines therapie relevant höheren Nutzen den anderen Arzneimitteln der Wirkstoffgruppe regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen vorzuziehen ist. Im Umkehrschluss müssen sich die Arzneimittel der Wirkstoffgruppe im Vergleich zum Arzneimittel mit dem patentgeschützten Wirkstoff in einer Weise als unterlegen zeigen, dass diese unzweckmäßig sind. Von dieser Feststellung grenzt sich grundlegend die Anforderung an die Beurteilung des Zusatznutzens im Rahmen einer Bewertung nach § 35a SGB V ab. Danach ordnet der Gemeinsame Bundesausschuss nach den Vorgaben des § 5 Abs. 6 und 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

(AMNutzenv) sowohl die Aussagekraft von klinischen Studien zur Beurteilung des Zusatznutzen den Kategorien „Anhaltspunkt, Hinweis und Beleg“ zu, wie er auch das Ausmaß eines Zusatznutzen den Kategorien „erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar, nicht belegt und geringer“ zuordnet. Die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung ist demgegenüber eine dichotome Entscheidung, welche sich von den vorgenannten Kategorisierungen des Zusatznutzens unterscheidet und unter Ausschöpfung des Beurteilungsspielraums eine Wertungsentscheidung hinsichtlich der Therapierelevanz etwaiger Vorteile in Wirksamkeit oder Nebenwirkungsprofil beinhaltet. Damit wird indes den Feststellungen der Zulassungsbehörde in Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht widersprochen. Eine weitergehende Bindung etwa an die Zuweisung des sog. orphan drug-Status nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden sieht der Gesetzgeber bei Überschreiten der 50 Mio. Euro-Schwelle ebensowenig vor.

Gemäß 4. Kapitel § 25 Abs. 3 VerfO zeigt ein Arzneimittel mit einem patentgeschützten Wirkstoff im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung, wenn es einen therapierelevant höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb, also aufgrund des therapierelevant höheren Nutzens, als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere daraus ergeben, dass das Arzneimittel einen therapierelevant höheren Nutzen hat aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der jeweiligen Vergleichsgruppe oder aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe.

Gemäß 4. Kap. § 26 Abs. 2 VerfO ist es für die Anerkennung von „geringeren Nebenwirkungen“ als therapeutische Verbesserung erforderlich, dass die Verringerung quantitativ (Verringerung der Häufigkeit) oder qualitativ (Verringerung des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen) ein therapeutisch relevantes Ausmaß aufweist.

Gemessen hieran konnte eine therapeutische Verbesserung von Macitentan im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe im gemeinsamen Anwendungsgebiet nicht nachgewiesen werden.

Einwände zur pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit

Nach § 21, 4. Kapitel VerfO sind Wirkstoffe chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht. Auch wenn Macitentan und Bosentan eine Sulfamid- bzw. Sulfonamid-Struktur aufweisen während Ambrisentan zur Klasse der Propionsäuren gezählt wird, besitzen die drei Wirkstoffe eine zentrale Pyrimidinstruktur und können daher auch als chemisch verwandt bezeichnet werden.

Die Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), die über die Bindung an den Endothelin (ET)-Rezeptoren die Endothelin-vermittelte Aktivierung des Second-Messenger-Systems verhindern, welche zu einer Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen führt. Den Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender gleicher Wirkmechanismus gemein. Unterschiede in der Azidität, Lipophilie oder Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe sowie unterschiedliche Bindungsmuster an den verschiedenen Endothelin-Rezeptoren (ET-A und ET-B) sind insoweit unerheblich.

Einwände zum gemeinsamen Anwendungsgebiet

Alle drei Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Ambrisentan, Macitentan und Bosentan sind zur Behandlung der PAH zugelassen. Die PAH stellt somit das gemeinsame Anwendungsgebiet der drei Wirkstoffe dar. Darüber hinaus bestehende Unterschiede in den jeweiligen Zulassungen hinsichtlich der verschiedenen Ätiologien der Erkrankung oder Altersgruppen der

Patienten sowie in Bezug auf die Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln schließen die Zusammenfassung der Wirkstoffe in eine gemeinsame Festbetragsgruppe grundsätzlich nicht aus, sofern damit Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen.

Auch wenn von den ERA nur Bosentan zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PAH und zur Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose zugelassen ist, so steht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PAH außerhalb der Festbetragsgruppe Sildenafil als Verordnungsalternative zur Verfügung. Außerdem ist der Wirkstoff Bosentan generisch verfügbar; am 1. April 2019 waren neben dem Originator Tracleer® Bosentan-haltige Arzneimittel von zwölf Generikaherstellern am Markt verfügbar. Insofern ist zum derzeitigen Zeitpunkt davon auszugehen, dass Arzneimittel mit diesem Wirkstoff zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen und auch zur Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose zum Festbetrag zur Verfügung stehen werden.

Einwände zur therapeutischen Verbesserung aufgrund eines therapierelevanten höheren Nutzens von Macitentan

Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit – Macitentan gegenüber Bosentan

Bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Macitentan wurde basierend auf „qualitativen Vorteilen von Macitentan“ einen Zusatznutzen hergeleitet. Hierfür wurden die Ergebnisse der placebokontrollierten Studie SERAPHIN herangezogen und auf die „klinisch relevanten Verbesserungen gegenüber Placebo“ verwiesen. „Klinische und patientenrelevante Vorteile“ wurden von Actelion gegenüber einzelnen Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (z. B. anderen Endothelin-Rezeptorantagonisten [ERA] wie Bosentan) gesehen. Zu diesem Zweck wurden die Ereignisraten einzelner Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte des Macitentan-Arms der Studie SERAPHIN herangezogen und den deskriptiven Ergebnissen aus einzelnen Studienarmen anderer Studien - wie der COMPASS-2-Studie - im Anwendungsgebiet gegenübergestellt.

Darüber hinaus wurde auch im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a der Grad der Marktdurchdringung von Macitentan als Bestätigung dafür, „dass Macitentan auch in der klinischen Praxis ein patientenrelevanter Zusatznutzen beigemessen wird“ zur Begründung eines Vorteils herangezogen. Wie bereits das IQWiG im Rahmen seiner Nutzenbewertung von Macitentan zutreffend feststellte, sind diese Daten zur Begründung der „qualitativen Vorteile“ von Macitentan nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Macitentan abzuleiten [1]. Dies gilt erst recht für die fehlende Eignung, den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung zu erbringen. Das IQWiG kommt im Ergebnis hinsichtlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zu der Einschätzung, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Auch der G-BA ist zu keinem anderen Ergebnis gekommen und hat in den Tragenden Gründen zu seinem Beschluss über die Nutzenbewertung von Macitentan [2] ausgeführt, dass zusammenfassend keine Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden konnte, vorliegt.

1. IQWiG-Berichte – Nr. 476: Macitentan (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Seite 5, abrufbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1723/2016-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Macitentan_D-260.pdf

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. Stand: 06.04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_TrG.pdf

Therapierelevanter höherer Nutzen von Macitentan gegenüber Bosentan (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)

Bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Macitentan [3] wurde die Durchführbarkeit von direkten und adjustierten indirekten Vergleichen von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, welche auch Bosentan mit eingeschlossen hat, geprüft und Folgendes festgestellt: „Insgesamt lässt sich also festhalten, dass von den bis dato durchgeführten Studien nur COMPASS-2 die Grundvoraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich im Anwendungsgebiet von Macitentan erfüllt. Letztlich erweisen sich aber die Unterschiede zwischen SERAPHIN und COMPASS-2 bezüglich verwendeter Endpunkte, Design der Studie und Charakteristika der eingeschlossenen Patienten als zu groß, um einen adjustierten indirekten Vergleich tatsächlich durchführen zu können.“ Inwiefern die Unterschiede zwischen SERAPHIN und COMPASS-2 bezüglich verwendeter Endpunkte, Design der Studie und Charakteristika der eingeschlossenen Patienten zu groß sind, um einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen kann jedoch dahinstehen, da schon durch die Auswahl der einbezogenen Studien ein beträchtliches Verzerrungspotential entsteht, durch das die vorgelegten Ergebnisse nicht geeignet sind, eine therapeutische Verbesserung von Macitentan nachzuweisen.

Für den indirekten Vergleich werden die Studien SERAPHIN (Macitentan vs. Placebo) und COMPASS-2 (Bosentan vs. Placebo) herangezogen. Unter Verwendung von Placebo als Brückenkompator wird der therapeutische Effekt von Macitentan und Bosentan gegenübergestellt. In der Studie COMPASS-2 [4] wurde der Einsatz von Bosentan als Zusatztherapie zu einer bestehenden Sildenafil-Behandlung der PAH untersucht. Dabei wurde Bosentan nach einem festen Schema (4 Wochen zweimal täglich 62,5 mg, dann 125 mg zweimal täglich) dosiert, die Sildenafil-Dosis wurde während der Studie nicht angepasst. Der aktuellen Fachinformation zu Tracleer® ist zu entnehmen, dass eine Kombination von Bosentan und Sildenafil mit Vorsicht einzusetzen ist, da bei gleichzeitiger Einnahme der Wirkstoffe die systemisch verfügbare Fraktion von Sildenafil erniedrigt und die von Bosentan erhöht wird. Eine Kontrolle der Plasmaspiegel der eingesetzten Wirkstoffe erfolgte in der Studie nicht. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch eine pharmakokinetische Interaktion mit Auswirkung auf die Plasmaspiegel der therapeutische Effekt von Bosentan bzw. der Kombination von Bosentan und Sildenafil beeinflusst wurde, wodurch die Ergebnisse dieser Studie keinen adäquaten Komparator bei einem indirekten Vergleich darstellen. Valide Aussagen zur therapeutische Verbesserung von Macitentan im Vergleich mit Bosentan können schon daher durch einen indirekten Vergleich der Studien SERAPHIN und COMPASS-2 nicht abgeleitet werden.

Therapierelevanter höherer Nutzen von Macitentan gegenüber Bosentan: Mortalität (Vergleich von SERAPHIN-Daten mit Real-World-Daten aus dem REVEAL-Register)

Wie das IQWiG in seinem Methodenpapier [5] ausführt, müssen adäquate Methoden für indirekte Vergleiche verwendet werden. Sowohl die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien) als auch Methoden für indirekte Vergleiche, in denen über Modellierungen mit starken Annahmen über die unbekanntene Effekte oder mithilfe von Verfahren aus dem Bereich der Kausalmodelle für Beobachtungsstudien mit untestbaren Annahmen versucht wird, Effektschätzungen trotz fehlender Brückenkompatoren zu ermöglichen, werden abgelehnt. Deshalb ist auch das hier

3 Modul 4 des Nutzenbewertungsdossiers, abrufbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1722/2016-10-12_Modul4A_Macitentan.pdf

4 McLaughlin V; Channick RN; Ghofrani H-A; Lemarié J-C; Naeije R; Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2015; 46(2): 405-13.

5 IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>

zur Anwendung kommende Prädiktionsmodell nicht für den Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

Therapeutische Verbesserung für Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigen – Macitentan gegenüber Bosentan

Es ist richtig, dass Macitentan sowohl für die Monotherapie als auch für eine Kombinationstherapie der PAH zugelassen ist. Allerdings lässt sich aus der Zulassung von Macitentan für die Kombinationstherapie *per se* keine therapeutische Verbesserung ableiten. Allenfalls ist zu prüfen, ob sich aus der Festbetragsgruppenbildung unter Einbeziehung von Macitentan ggf. eine Einschränkung von Verordnungsalternativen ergibt. Nach § 24 Abs. 2 Sätze 1 und 2, 4. Kapitel VerfO können als medizinisch notwendige Verordnungsalternativen auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen zur Verfügung stehen; ob Verordnungsalternativen eingeschränkt werden, wird zudem ergänzend auch innerhalb einer Festbetragsgruppe geprüft. Neben Macitentan ist auch Ambrisentan für eine Kombinationstherapie der PAH zugelassen. Darüber hinaus stehen beispielsweise auch Arzneimittel mit den Wirkstoffen Riociguat oder Selexipag für eine Kombinationstherapie der PAH zur Verfügung. Der G-BA hat bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Macitentan im Anwendungsgebiet PAH festgestellt, dass eine Standardtherapie sich aus der verfügbaren Evidenz gerade nicht ableiten lässt. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die medikamentösen Behandlungsoptionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Insofern ist auch bei einer entsprechenden Bildung der Festbetragsgruppe Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1 in Stufe 2 gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen sowohl innerhalb als auch außerhalb der Festbetragsgruppe zur Verfügung stehen.

Geringere Nebenwirkungen von Macitentan gegenüber Bosentan und Ambrisentan gemäß den Fachinformationen, Hepatotoxizität

Ausweislich der Fachinformationen wird das Auftreten von Ödemen bei allen ERAs einschließlich Macitentan mit „sehr häufig“ angegeben. Die vorgenommenen Berechnungen unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien zum Nachweis eines Unterschiedes zwischen Macitentan und Ambrisentan stellen keinen methodisch adäquaten Vergleich dar.

In Bezug auf das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen in Form von „Leber- und Gallenerkrankungen“ und das hepatotoxische Potential von Bosentan finden sich in den Fachinformationen von Ambrisentan und Macitentan vergleichbare Hinweise dahingehend, dass die Arzneimittel bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung bzw. mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder einer Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze nicht angewendet werden dürfen. Darüber hinaus steht das potentiell höhere Risiko für hepatische Nebenwirkungen bei der Anwendung von Bosentan einer Festbetragsgruppenbildung nicht grundsätzlich entgegen. Auf der Grundlage des Inhalts der auch für den Wirkstoff Bosentan fortbestehenden arzneimittelrechtlichen Zulassung erweisen sich die in die Festbetragsgruppe „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Unter diesem Blickwinkel erlaubt die arzneimittelrechtliche Zulassung keines der in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe den Rückschluss, dass ausschließlich mit diesem Wirkstoff besondere Patientenkollektive zu erschließen sind. Gleichzeitig ergeben sich für den G-BA derzeit keine hinreichenden Anhaltspunkte, abweichend von der mit § 35 Absatz 1 Satz 2 Halbsatz 1 und Satz 3 Halbsatz 1 SGB V verbundenen Maßgabe auf den Inhalt der arzneimittelrechtlichen Zulassung abzustellen,

ergänzende Unterlagen insoweit heranzuziehen, als sie Anlass geben für die Gruppenbildung bedeutsame Therapiehinweise, Verordnungseinschränkungen oder Verordnungsaußschlüsse insbesondere für den Wirkstoff Bosentan zu erlassen (dazu auch BSG, Urt. v. 17.09.2013 – B 1 KR 54/12 R, Rn. 29).

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Erweist sich ein Arzneimittel, für das ein Festbetrag festgesetzt wurde, im Einzelfall als alternativlos, ist in diesem Fall eine aufzahlungsfreie Versorgung sichergestellt (BSG, Urt. v. 3.7.2012 – B 1 KR 22/11 R, Rn. 16 ff.).

Therapeutische Verbesserung für Patienten mit Komedikationen – Macitentan gegenüber Bosentan

Aus einem geringeren Wechselwirkungspotential mit Arzneimitteln, die zur Behandlung der PAH oder von weiteren Erkrankungen eingesetzt werden, ergibt sich keine therapeutische Verbesserung. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen.

Einwände zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten - Wechselwirkungen:

Nach den Angaben in der Fachinformation von Ambrisentan ist das Risiko für Wechselwirkungen geringer einzuschätzen. Dies steht aber unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgegebenen Vergleichsmaßstäbe für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 einer pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe nicht entgegen.

Einwände Therapieeinschränkungen PAH, PoPH, CTEPH:

Es steht außer Frage, dass bei der Anwendung von ERAs (und allen anderen Arzneimitteln zur Behandlung der PAH) das Nutzen-Risiko-Verhältnis hinsichtlich der Neben-/Wechselwirkungen genau abgewogen werden sollte. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Hinsichtlich möglicher Therapieeinschränkungen für Patienten mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern, für welche Macitentan explizit zugelassen ist, bleibt festzuhalten, dass gemäß Fachinformation auch für Selexipag die Wirksamkeit für Patienten mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen ist. Insofern besteht auch für diese Patientengruppe eine Verordnungsalternative außerhalb der Festbetragsgruppe.

Da eine Zulassung von Macitentan zur Behandlung von Patienten mit chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) derzeit noch nicht besteht können diese in Bezug auf das Fehlen von Verordnungsalternativen grundsätzlich noch nicht herangezogen werden. Soweit ein entsprechender Antrag auf Zulassungserweiterung von Macitentan für die Indikation CTEPH bereits beantragt wurde, ist jedoch auch insoweit davon auszugehen, dass Riociguat als Verordnungsalternative in Betracht kommt.

Aus der Stellungnahme von Actelion ergibt sich, dass eine Zulassungserweiterung für Patienten mit PoPH nicht geplant ist. Auf Grundlage der Studienergebnisse der PORTICO-Studie wird eine Änderung der Fachinformation in Abschnitt 5.1 in Hinblick auf vorliegende Studienergebnisse zur Behandlung von Patienten mit portopulmonaler Hypertonie (PoPH) angestrebt. Bei den weiteren zur Behandlung der PAH zugelassenen Arzneimitteln ist eine bestehende PoPH keine Gegenanzeige und deren Anwendung unter Berücksichtigung gegebenenfalls bestehender Leberfunktionsstörungen - wie beim Einsatz von Macitentan auch

- grundsätzlich möglich. Einschränkungen hinsichtlich der vorgesehenen Festbetragsgruppenbildung ergeben sich durch diese Änderung nicht.

Einwände fehlender therapeutischen Nutzen von Bosentan in der für die PAH wichtigen Kombinationstherapie:

Der aufgezeigte Unterschied von Ambrisentan und Bosentan hinsichtlich der Anwendung in einer Kombinationstherapie zeigt sich schon in den zugelassenen Anwendungsgebieten der entsprechenden Arzneimittel. Ambrisentan ist sowohl für die Monotherapie als auch für eine Kombinationstherapie der PAH zugelassen. Allerdings lässt sich aus der Zulassung von Ambrisentan für die Kombinationstherapie *per se* keine therapeutische Verbesserung ableiten. Allenfalls ist zu prüfen, ob sich aus der Festbetragsgruppenbildung unter Einbeziehung von Ambrisentan ggf. eine Einschränkung von Verordnungsalternativen ergibt. Nach § 24 Abs. 2 Sätze 1 und 2, 4. Kapitel VerfO können als medizinisch notwendige Verordnungsalternativen auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen zur Verfügung stehen; ob Verordnungsalternativen eingeschränkt werden, wird zudem ergänzend auch innerhalb einer Festbetragsgruppe geprüft. Neben Ambrisentan ist auch Macitentan für eine Kombinationstherapie der PAH zugelassen. Darüber hinaus stehen beispielsweise auch Arzneimittel mit den Wirkstoffen Riociguat oder Selexipag für eine Kombinationstherapie der PAH zur Verfügung.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei Neubildung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 18. Juni 2018 und 13. August 2018 über die Neubildung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2018 die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Neubildung der Festbetragsgruppe beraten und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung fand am 26. März 2019 statt.

Die Beschlussvorlage zur Neubildung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. April 2019 beraten und konsentiert.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	18. 06.2018 13.08.2018	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	11.09.2018	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X
Unterausschuss Arzneimittel	08.01.2019	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	14.01.2019 18.02.2019	Beratung über eingegangene Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	26.02.2019	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	18.03.2019	Beratung der Auswertung der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	26.03.2019	Durchführung der mündlichen Anhörung und Auswertung
AG Nutzenbewertung	15.04.2019	Beratung über Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	24.04.2019	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	02.05.2019	Beschlussfassung

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoffe

Ambrisentan

Bosentan
Bosentan-(x)-Wasser

Macitentan

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmdtabletten *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Ambrisentan	5,0	35,1	36	180,0
Ambrisentan	10,0	64,9	65	650,0
Bosentan	62,5	21,2	22	1375,0
Bosentan	125,0	78,8	79	9875,0
Macitentan	10,0	100,0	101	1010,0

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoff	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Ambrisentan	830,0	101	8,2
Bosentan	11250,0	101	111,4
Macitentan	1010,0	101	10,0

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe:

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF)
Ambrisentan	Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Bosentan	Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	2	2
	Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Sklerodermie-Patienten	kein Muster-/Referenztext vorhanden	2	
Macitentan	Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoff	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	Applikationsfaktor (APF)	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Ambrisentan	8,2	1	8,2
Bosentan	111,4	2	222,8
Macitentan	10,0	1	10,0

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoffe

Vergleichsgröße

Ambrisentan

8,2

Bosentan
Bosentan-(x)-Wasser

222,8

Macitentan

10

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe:

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Gruppe 1

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie	Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Sklerodermie-Patienten
Ambrisentan	x	
Bosentan	x	x
Macitentan	x	

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 56,6 (Basis 2017)
 Umsatz (in Mio. EURO): 156,5

Wirkstärke (wvg) * Darreichungsform Packungsgröße **				0,6			0,6			1			1,1			1,1			1,2		
				7	FTBL 28	30	7	FTBL1 28	30	7	FTBL 28	60	7	FTBL1 28	60	7	FTBL1 28	60	7	FTBL 30	
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.																		
AMBRISANTAN ACA GSK (AMBN)		0,00	100,00				3.540,87														
AMBRISANTAN GSK (AMBN)	10,00	17,67	100,00				3.701,13														
BOSENTAN 1A (BOSN)	0,09	0,16	82,33				2.076,60						2.076,60								
BOSENTAN ACCORD (BOSN)	0,09	0,16	82,18				1.696,69						1.696,69								
BOSENTAN ACTELION (BOSN)	19,04	33,65	82,01				2.962,35			2.962,35			2.962,35								
BOSENTAN AL (BOSN)	0,09	0,16	48,37				1.728,78						1.728,78								
BOSENTAN BASICS (BOSN)		0,00	48,21				1.686,58						1.686,58								
BOSENTAN CIPLA (BOSN)	0,03	0,05	48,21				1.549,00						1.549,00								
BOSENTAN HEUMANN (BOSN)		0,00	48,15				1.728,78						1.728,78								
BOSENTAN HEXAL (BOSN)	0,27	0,47	48,15	711,27				2.498,31			711,27			2.498,31							
BOSENTAN MYLAN (BOSN)	0,08	0,14	47,68				1.824,41						1.824,41								
BOSENTAN PUREN (BOSN)	0,30	0,53	47,54				1.728,78						1.728,78								
BOSENTAN RATIO (BOSN)	0,65	1,15	47,01				2.498,31						2.498,31			4.996,62					
BOSENTAN ZENTIVA (BOSN)	0,45	0,80	45,85				1.744,00						1.744,00								
MACITENTAN ACTELION (MACI)	25,49	45,05	45,05							2.296,97											
Summen (Vo in Tsd.)	56,58			0,00	4,22	3,50	0,25	25,49		0,00	15,38	0,12	1,11			6,49					
Anteilswerte (%)				0,00	7,47	6,19	0,45	45,05		0,00	27,19	0,22	1,96			11,47					

Abkürzungen:

Darreichungsformen Kürzel Langform
 FTBL Filmtabletten

Wirkstoffe Kürzel Langform
 AMBN Ambrisentan
 BOSN Bosentan
 MACI Macitentan

$$* \text{Wirkstärke (wvg)} = \frac{\text{Wirkstärke pro Tag}}{\text{VG}}$$

** Packungsgröße = tagesbezogen angepasste Packungsgröße