



**über die 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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	2
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	3
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	4
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	4
1.2	Mündliche Anhörung (Einladung)	4
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	4
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	4
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung.....	4
2.2.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	5
3.	Auswertung der Stellungnahmen.....	5
3.1	Einwände zur Einbeziehung von Arzneimitteln in Festbetragsgruppen, die nach § 35a SGB V bewertet wurden	5
3.2	Einwände zum Vorliegen einer therapeutischen Verbesserung aufgrund der Zulassung als Orphan Drug.....	9
3.3	Einwände zur pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit	12
3.4	Einwände zum gemeinsamen Anwendungsgebiet.....	21
3.5	Einwände zur therapeutischen Verbesserung aufgrund eines therapielevanten höheren Nutzens von Macitentan.....	25
3.6	Einwände zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten	48
3.7	Einwände zur Vergleichsgrößenberechnung	65
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	68
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	76

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

B. Bewertungsverfahren

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.

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 SGB V.

Nach § 43 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.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 08.10.2018 B1).

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 5. März 2019 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	05.11.2018
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	05.11.2018
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.	05.10.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	05.11.2018
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V	05.11.2018

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	Dr. Verena Donatz Dr. Lilla Di Scala
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Dr. Ralph Müller Ingrid Huber
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H.)	Rudolf Poß
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK.) - Herz- und Kreislaufforschung e. V	Prof. Marius Hoepfer

Der aufgrund der Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur mündlichen Stellungnahme berechtigte Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. hat von seinem Recht zur mündlichen Anhörung keinen Gebrauch gemacht.

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Actelion Fr. Dr. Donatz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Actelion Fr. Dr. Di Scala	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline Hr. Dr. Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline Fr. Huber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B.A.H. Hr. Poß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGK. Hr. Prof. Hoeper	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

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

Nach Auffassung des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)** sollte das geordnete Nebeneinander von Festbetragssystem und AMNOG-geregelten Arzneimitteln nicht verwischt und miteinander vermengt werden; ein unbewusstes oder gezieltes „Vorschalten“ eines Erstattungsbetrags droht inkongruente Preisfaktoren in das bewährte System der Festbetragsgruppenfestsetzung einzuspeisen, was zu schiefen Ergebnissen führen kann:

Das AMNOG hat neben dem damals schon existierenden Festbetragsverfahren den Bereich der Erstattungsbetragsbildung eingeführt. Dabei wurde eine klare Weichenstellung zwischen dem Festbetragsverfahren auf der einen Seite und dem AMNOG-Verfahren auf der anderen Seite etabliert, die auch in einer Eigenständigkeit der jeweiligen Verfahren und heranzuziehenden preisbestimmenden Faktoren zum Ausdruck kommt: Das komplexe System der Festbetragsgruppenbildung und anschließenden Festbetragsfestsetzung erschließt sehr weitgehende Wirtschaftlichkeitsreserven und löst einen wirksamen Preiswettbewerb aus. Wird nun für ein Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen zunächst ein Erstattungsbetrag vereinbart und wird das Arzneimittel anschließend einer Festbetragsgruppe zugeordnet, drohen die unterschiedlichen Preisbildungsmechanismen beim AMNOG einerseits und beim Festbetrag andererseits zu inkongruenten Ergebnissen in der Festbetragsgruppenwelt zu führen:

- Während im AMNOG bei Arzneimitteln mit nicht belegtem Zusatznutzen, die nicht einer Festbetragsgruppe zugeordnet werden können der Erstattungsbetrag die „wirtschaftlichste“ Vergleichstherapie nicht überschreiten soll, sieht das Festbetragsystem vor, dass zur Wahrung der Verordnungssicherheit zumindest 20 % der Verordnungen zum Festbetrag verfügbar sein müssen.
- Während festbetragsgeregelte Arzneimittel gesetzlich stets von Herstellerabschlägen nach § 130a SGB V ausgenommen sind, gelten diese für erstattungsbetrags-geregelte Arzneimittel und können durch Vereinbarung abgelöst werden.

Konkret bedeutet dies, dass sehr unterschiedliche Festbeträge resultieren können, je nachdem, ob dem jeweiligen Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen direkt ein Festbetrag zugewiesen wird oder ob ein Erstattungsbetrag zwischengeschaltet wird.

Überzeugender wäre es aus Sicht des vfa daher, die klare Weichenstellung zwischen Festbetragsverfahren und AMNOG-Verfahren zu respektieren und einen einmal eingeschlagenen Preisbildungsweg beizubehalten: Erhält ein Arzneimittel einmal einen Erstattungsbetrag, sollte es

nicht anschließend in die Festbetragswelt überführt werden. Umgekehrt, kann es angezeigt sein, ein Arzneimittel ohne nachgewiesenen Zusatznutzen von vornherein in eine Festbetragsgruppe einzugruppieren.

Zudem drohe ein bereits erstattungsbetragsgeregeltes (und damit preisreguliertes) Arzneimittel einer zusätzlichen (ebenfalls grundrechtlich relevanten) Preisregulierung unterworfen zu werden, ohne dass diese Doppelregulierung gesetzlich ausdrücklich angeordnet oder geregelt wird.

Aus Sicht des **Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)** ist es nicht sachgerecht, einen Wirkstoff mit einem weiteren massiv wirksamen Steuerungsinstrument (Festbetrag) zu belegen, der im System der frühen Nutzenbewertung kritisch begutachtet wurde und die Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband durchlaufen hat. Von den drei Vertretern der EA hat nur Macitentan aufgrund seines späteren Markteintritts dieses System durchlaufen. Aus Sicht der Kostenträger kann die dadurch erzielte massive Preisabsenkung von über 40 % als sehr zufriedenstellend gesehen werden. Dies erzeugt allerdings eine negative Signalwirkung gegenüber Herstellern, suggeriert der Vorgang doch, dass durch eine Preisabsenkung auf ein möglicherweise generisches Niveau die Forschungs- und Entwicklungsleistungen für ein komplett neues Wirkprinzip nicht mehr ausreichend honoriert werden. Der BAH hält es grundsätzlich für nicht zielführend, Wirkstoffe, die noch unter Patentschutz stehen, in das Festbetragsystem einzuverleiben. Für innovative Wirkstoffe ist der AMNOG-Prozess das maßgebliche und ausreichende Werkzeug zur Findung eines wirtschaftlichen Preises.

Die Firma **Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (Actelion)** hat auch in verfahrensrechtlicher Hinsicht Bedenken gegen die Einbeziehung von Macitentan in die geplante Festbetragsgruppe. Opsumit® mit dem Wirkstoff Macitentan ist ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V. Für Macitentan liegen Nutzenbewertungsbeschlüsse vom 17.07.2014 und 06.04.2017 vor. Demzufolge unterliegt Opsumit® auch einem Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V, der zwischen dem GKV-SV und Actelion vereinbart worden ist. Dieser Erstattungsbetrag erfasst nach § 130b Abs. 3a Satz 1 SGB V alle Arzneimittel mit dem Wirkstoff Macitentan. Dieser Erstattungsbetrag ersetzt nach § 78 des Arzneimittelgesetzes (AMG) den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) und stellt daher einen Eingriff in die grundrechtlich geschützte Preisbildungsfreiheit des Unternehmers dar. Daran ändert sich nichts, wenn in einem zweiten Schritt Opsumit® als erstattungsbetragsgeregeltes Arzneimittel in einen Festbetrag einbezogen wird, denn dadurch wird der Eingriff in die Preisbildungsfreiheit des Unternehmers weiter perpetuiert.

Deshalb bedarf es einer normativen Grundlage für die Einbeziehung von Macitentan in einen Festbetrag. § 35 SGB V regelt jedenfalls nicht den Fall, dass ein schon preisgeregeltes Arzneimittel zusätzlich noch einem weiteren Regulierungsinstrument unterliegen soll. Vielmehr sieht § 35a Abs. 4 SGB V eine Zuordnung von neuen Wirkstoffen in eine Festbetragsgruppe nur für den Fall vor, dass im laufenden Nutzenbewertungsverfahren kein Zusatznutzen für ein Arzneimittel festgestellt wird, das pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln ist. Davon geht ersichtlich auch § 130b Abs. 3 Satz 1 SGB V aus. Den Fall einer nachträglichen Festbetragsgruppenbildung unter Einbeziehung von erstattungsbetragsgeregelten Arzneimitteln bildet der Gesetzeswortlaut hingegen nicht ab. Zwar ergibt sich aus §§ 130b Abs. 3 Satz 4, 130b Abs. 7 Satz 3 SGB V, dass eine Erstattungsbetragsvereinbarung im Hinblick auf eine Festbetragsgruppe außerordentlich gekündigt werden kann. Es fehlen aber Anschlussregelungen zum weiteren Schicksal des Arzneimittels nach Kündigung der Vereinbarung.

Zudem fehlen in jeder Hinsicht Verfahrensregelungen, wie ein Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nachträglich - d. h. nach Vereinbarung eines Erstattungsbetrages - in eine Festbetragsgruppe zu überführen ist, obwohl für eine Reihe von Punkten ein Regelungsbedarf besteht:

- Es gibt keine Regelung zur Frage, wie mit einem im Nutzenbewertungsverfahren festgestellten Zusatznutzen bei der Festbetragseinstufung umzugehen ist.
- Ebenfalls fehlt eine Regelung, ob die Erstattungsbetragsvereinbarung auch nach der Zuordnung zum Festbetrag fortgilt. Eine bloße Kündigung der Erstattungsbetragsvereinbarung führt jedenfalls nicht zu einer Beendigung der Wirksamkeit der Vereinbarung (vgl. § 130b Abs. 7 Satz 2 SGB V). Eine Doppelgeltung von Festbetrag und Erstattungsbetrag würde aber zu Friktionen führen.
- Es fehlt auch eine Regelung, ob das in den Festbetrag einbezogene Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff weiterhin der Nutzenbewertung unterliegt. Selbst wenn man dies verneint, bleibt offen, wie mit neuen Anwendungsgebieten umzugehen ist, wenn das Arzneimittel noch Unterlagenschutz hat.
- Die gleichzeitige Anwendung des Festbetrags- und des AMNOG-Regimes führt auch deshalb zu Friktionen, weil der Festbetrag letztlich nur durch die gemeinsame Indikation in der Festbetragsgruppe bestimmt wird, während der Erstattungsbetrag durch jede Indikation des Arzneimittels beeinflusst wird. Beide Verfahren haben daher unterschiedliche Perspektiven. Eine Mehrfachregulierung unter unterschiedlichen Gesichtspunkten kann zu unverhältnismäßigen Eingriffen in die Rechte der betroffenen Unternehmer führen.

Obwohl der Prozess zur Einstufung eines Arzneimittels mit Erstattungsbetrag in einen Festbetrag weiterhin grundrechtsrelevant ist, fehlen normative Rahmenbedingungen für diesen Prozess. Actelion ist daher der Auffassung, dass zunächst ein Rechtsrahmen zumindest in der Verfahrensordnung des G-BA festzulegen und durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) nach § 91 Abs. 4 SGB V zu genehmigen ist, bevor eine Zuordnung von Macitentan in eine Festbetragsgruppe möglich ist. Gerade weil sich aus dem Festbetrags- und Erstattungsbetragsregime gegensätzliche Entwicklungen ergeben, bedarf es einer normativen Festlegung der für den Unternehmer geltenden Bedingungen. Es ist ein Gebot der Rechtssicherheit, dass auch die Unternehmer wissen, welcher Regelung sie mit ihrem Arzneimittel unterliegen. Daran fehlt es derzeit, obwohl für die Selbstverwaltung der Regelungsbedarf ab dem 01.01.2011 - also seit über 7 Jahren - absehbar gewesen ist. Das LSG Berlin-Brandenburg hat die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass es für die arzneimittelpreisbezogenen Regulierungsentscheidungen ein hinreichend dichtes Normkonzept bedarf (LSG, U. v. 28.6.2017, L 9 KR 213/16 KL). Auch das Bundesverfassungsgericht (BVerfG) hat es für die demokratische Legitimation des G-BA als entscheidend angesehen, inwieweit dieser für seine Entscheidung gesetzlich angeleitet ist (vgl. BVerfG, B. v. 10.11.2015, 1 BvR 2056/12). Für den Übergang des Erstattungsbetrages auf den Festbetrag fehlt jedwede gesetzliche Anleitung.

Darüber hinaus fehlen Verfahrensregelungen zu dem Prozess. Es ist anerkannt, dass wirksamer Grundrechtsschutz auch insbesondere durch eine angemessene Verfahrensgestaltung zu gewährleisten ist (BVerfG, B. v. 22.10.2004, 1 BvR 894/04; BSG, U. v. 28.6.2000, B 6 KA 26/99 R). Insbesondere ist völlig offen, welche Auswirkungen die Einbeziehung in den Festbetrag auf die abgeschlossene Erstattungsbetragsvereinbarung hat (s. o.). Ohne strukturiertes Verfahren kann jedoch eine Einbeziehung von Macitentan in den Festbetrag nicht dem Rechtsstaatgebot genügen.

Daher fehlt derzeit sowohl die normative Grundlage als auch Verfahrensregelungen, die es zulassen, erstattungsbetragsgeregelte Arzneimittel nachträglich in eine Festbetragsgruppe einzubeziehen.

Die Firma Actelion kommt zu dem Zwischenfazit, dass der Einbeziehung von Macitentan in den Festbetrag entgegensteht, dass der Wirkstoff erstattungsbetragsgerecht ist und sowohl verfahrens- als auch materiellrechtliche Regelungen für den Übergang eines erstattungsbetragsgeregelten Wirkstoffes in den Festbetrag zur Gänze fehlen.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung ergänzt Actelion die Information, dass ein neuer Erstattungsbetrag für Macitentan verhandelt wurde, der ab dem 1. Mai 2019 gilt und der unterhalb des aktuell geltenden Erstattungspreises liegt.

Bewertung:

Den Einwänden des vfa, BAH und der Firma Actelion kann nicht gefolgt werden. 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 Erstattungsbetragsvereinbarung 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.

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

Die Firma **Actelion** macht auch darauf aufmerksam, dass das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) Macitentan den Orphan Drug Status zugewiesen hat, dies auch basierend auf der Tatsache, dass die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) aufgrund einer progressiv verlaufenden Dyspnoe und Rechtsherzversagen eine chronisch belastende und lebensbedrohliche Erkrankung ist, die durchschnittlich innerhalb von 2,8 Jahren nach der Diagnose zum Tod führt [1].

Außerdem schon das Ausweisen von Macitentan als Arzneimittel für ein seltenes Leiden durch die EMA bestätigt, dass mit der Therapie von Macitentan eine therapeutische Verbesserung erzielt wird [2].

Voraussetzung für die Ausweisung und Zulassung eines Arzneimittels als Orphan Drug ist nach Art. 3 Abs. 1 lit. b der Verordnung (EG) Nr. 141/2000, dass in der Europäischen Union (EU) noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung dieses Leidens zugelassen wurde oder dass das betreffende Arzneimittel für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen ist, also das Arzneimittel einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen im Vergleich zu allen therapeutischen Alternativen hat. Nähere Kriterien hierzu ergeben sich aus der Verordnung (EG) Nr. 847/2000. Die Entscheidung über ein solches „Clinical Benefit“ wird umfassend unter Einbeziehung der zur Verfügung stehenden therapeutischen Alternativen geprüft. Deshalb belegt die Anerkennung als Orphan Drug eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten im Vergleich zu den bestehenden Therapiealternativen.

Diese Anerkennung eines therapeutischen Zusatznutzens durch die EMA ist für den Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung vorgefährlich und damit verbindlich. Die Verbindlichkeit der arzneimittelrechtlichen Zulassungsentscheidung hat der Gesetzgeber durch § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V ausdrücklich anerkannt. Danach ist im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung der medizinische Zusatznutzen eines Orphan Drug belegt. Insoweit besteht also eine Tatbestandswirkung der Zulassung. Eine solche Tatbestandswirkung der arzneimittelrechtlichen Bewertung ist zudem sachlich geboten und ergibt sich aus der Begründung zur Beschlussempfehlung des Gesundheitsausschusses zum Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Dort heißt es:

„Wird für ein Arzneimittel ein Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung einer seltenen Erkrankung durch die arzneimittelrechtliche Zulassung erbracht, ist dies als Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet anzuerkennen. Es ist regelmäßig davon auszugehen, dass es für die Behandlung dieser Erkrankung keine therapeutisch gleichwertige Alternative gibt“ (vgl. BT-Drs. 17/3698, S. 50).

Die Begründung zeige, dass die europäische Wertentscheidung über den Zusatznutzen des Orphan Drug „anzuerkennen“ ist. Methodische Grundlage der Nutzenbewertung sind die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin (vgl. §§ 5 Abs. 2 Satz 2, 5 Abs. 3 Satz 2, 7 Abs. 2 Satz 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV)). Die gleichen methodischen Grundsätze gelten auch für die Feststellung der therapeutischen Verbesserung

¹ European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP Position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Macitentan (Opsumit) Treatment of pulmonary arterial hypertension EU/3/11/909 (EMA/OD/023/11) EMA/H/C/002697 [online]. Stand: 06.11.2013 [Zugriff: 25.10.2018]. 2013.

² European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Opsumit (macitentan) for the treatment of pulmonary arterial hypertension [online]. Stand: 06.02.2014. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-opsumit-macitentan_en.pdf [Zugriff: 25.10.2018]. 2014.

(vgl. § 35 Abs. 1b Satz 4 SGB V). Wenn daher der Gesetzgeber im Rahmen der Nutzenbewertung die methodischen Grundsätze so konkretisiert hat, dass eine Zulassung als Orphan Drug zugleich die Anerkennung eines Zusatznutzens bedeutet und dieselben methodischen Grundsätze auch im Festbetragsbereich gelten, so muss die Konkretisierung im Hinblick auf die Bedeutung der Orphan-Drug-Zulassung auch für den Festbetragsbereich gelten.

Zur gleichen Schlussfolgerung sei das Bundessozialgericht (BSG) kurz nach Inkrafttreten des AMNOG gelangt. Das BSG hat nämlich ausgeführt, dass Zusatznutzen und therapeutische Verbesserung das Gleiche meinen (vgl. BSG, Urteil. v. 01.03.2011, B 1 KR 7/10 R - juris, Rd-Nr. 63). Deshalb belegt die Zulassung von Opsumit® als Orphan Drug auch das Vorliegen einer therapeutischen Verbesserung i. S. d. § 35 Abs. 1b SGB V. Dass wegen Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro eine erneute Nutzenbewertung für Macitentan stattgefunden hat, ändert daran nichts. Zwar hat der G-BA in seinem Nutzenbewertungsbeschluss vom 06.04.2017 einen Zusatznutzen für Macitentan verneint, jedoch ändert dies nichts an der vorliegenden Betrachtungsweise, denn im Nutzenbewertungsverfahren ist nicht geprüft worden, ob Macitentan eine therapeutische Verbesserung im Vergleich zu den beiden anderen in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe Bosentan und Ambrisentan aufweist. Vielmehr hat der G-BA den Zusatznutzen für Macitentan im Vergleich zu der von ihm festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), nämlich der patientenindividuellen Therapie, geprüft. Diese sah der G-BA in den Studien nicht abgebildet.

Daher hat der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren eine andere Frage beantwortet als die, die nun im Rahmen des § 35 Abs. 1b SGB V relevant ist. Die therapeutische Verbesserung von Macitentan im Vergleich zu Bosentan und Ambrisentan ist jedoch durch die arzneimittelrechtliche Zulassung als Orphan Drug belegt. Zum Zeitpunkt der Zulassung von Opsumit® als Orphan Drug waren die Wirkstoffe Bosentan und Ambrisentan bereits zugelassen, so dass sich die Feststellung eines Zusatznutzens zu Gunsten von Macitentan insbesondere auf die beiden genannten Wirkstoffe bezog. Deshalb würde es der Voreigenschaft der arzneimittelrechtlichen Zulassung widersprechen, Macitentan trotz des durch die Zulassung ausdrücklich festgestellten Zusatznutzens in die Festbetragsgruppe zusammen mit Bosentan und Ambrisentan mit einzubeziehen.

Bewertung:

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 Vorgeiflichkeit 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 therapierelevant 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 Zusatznutzens den Kategorien „Anhaltspunkt, Hinweis und Beleg“ zu, wie er auch das Ausmaß eines Zusatznutzens 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 Therapierrelevanz 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.

3.3 Einwände zur pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit

Die Firma **GlaxoSmithKline (GSK) GmbH & Co. KG** weist darauf hin, dass sich die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs) zum einen durch ihre chemische Struktur unterscheiden: Macitentan und Bosentan gehören zu den Sulfonamiden (3), Ambrisentan besitzt dagegen eine Propionsäurestruktur und wird daher zur Klasse der Propionsäuren (4;5) gezählt.

Tabelle 1 zeigt, dass sich die drei Substanzen zudem hinsichtlich ihrer Azidität und ihrer Lipophilie (6) unterscheiden, was Einfluss auf das Bindungsverhalten und die Verteilung im Körper nehmen kann:

Wirkstoff	Azidität (pKa)	Lipophilie (logD)
Macitentan	6,2	2,9 im Vergleich zu:
Ambrisentan	3,5	-0,4
Bosentan	5,1	1,3

Weiterhin unterscheidet sich Ambrisentan chemisch-pharmakologisch durch die hohe Selektivität für den Endothelin-A-Rezeptor: Ambrisentan ist ein potenter und hochselektiver Endothelin-Rezeptor-A (ETA)-Antagonist (in vitro über 4000fach selektiver für ETA als für Endothelin-Rezeptor-B = ETB).

³ Bolli MH; Boss C; Binkert C; Buchmann S; Bur D; Hess P, et al. The discovery of N-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide (macitentan), an orally active, potent dual endothelin receptor antagonist. *Journal of medicinal chemistry*. 2012; 55(17): 7849-61.

⁴ Vatter H; Seifert V. Ambrisentan, a non

-peptide endothelin

2006; 24(1): 63-76

⁵ GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Volibris 5 mg/10 mg Filmtabletten 2017 10.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010967>

⁶ Iglarz M; Binkert C; Morrison K; Fischli W; Gatfield J; Treiber A, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008; 327(3): 736-45.

Im Gegensatz dazu weist Bosentan in vitro nur eine geringe Selektivität für den ETA-Rezeptor auf. Macitentan besitzt gegenüber dem ETA eine in vitro ca. 100fach erhöhte Selektivität als für den ETB (5, ⁷, ⁸).

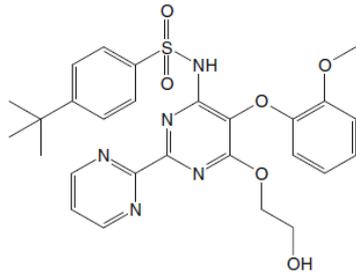


Abbildung 1: Bosentan (⁹)

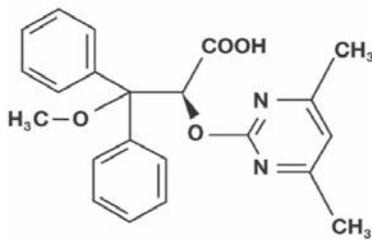


Abbildung 2: Ambrisentan (¹⁰)

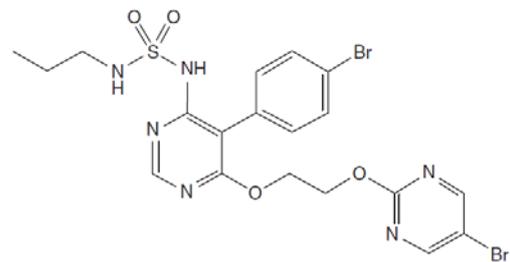


Abbildung 3: Macitentan (¹¹)

⁷ EMA, European Medicines Agency. Tracleer - ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (EPAR) 2017 05.10.2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tracleer-epar-product-information_de.pdf

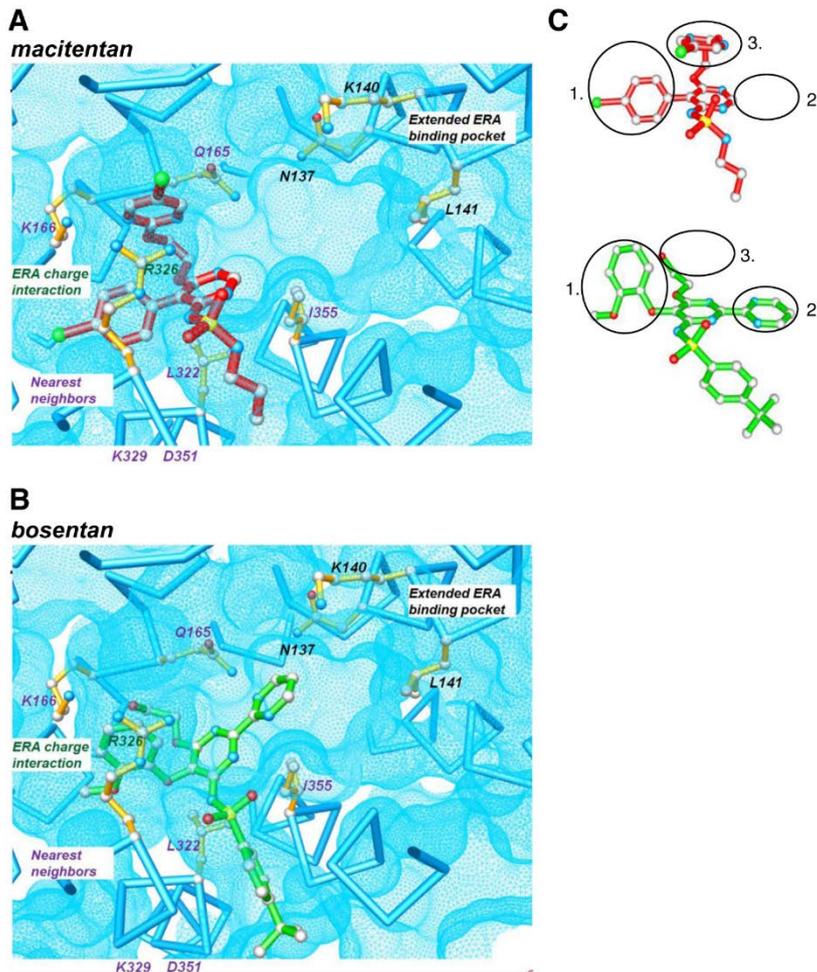
⁸ Actelion. Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten 2018 08.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020039>

⁹ Dingemans J; van Giersbergen PL. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. Clinical pharmacokinetics. 2004; 43(15): 1089-115.

¹⁰ Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. Vascular health and risk management. 2007; 3(1): 11.

¹¹ Sidharta PN; Krähenbühl S; Dingemans J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of macitentan, a novel endothelin receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2015; 11(3): 437-49.

Aus den unterschiedlichen chemischen Strukturen ergeben sich entsprechend unterschiedliche Bindungsmuster der Moleküle zu den Endothelinrezeptoren: Bereits für Macitentan und Bosentan im Vergleich ergibt sich folgende unterschiedliche räumliche Struktur und ein entsprechend variierendes Bindungsmuster (¹²):



Modeling of macitentan (A) and bosentan (B) binding to the active site of the ETA receptor. The amino acid residues predicted to contact macitentan and/or bosentan are grouped into the categories “nearest neighbors”, “ERA charge interaction” and “extended ERA binding pocket”. (C) Conformations of macitentan (red) and bosentan (green) bound to ETA as proposed by molecular modeling. Relevant structural differences are (1) the different head groups, (2) the length of the central rigid axis spanning over the head group and either one (macitentan) or two (bosentan) pyrimidines, (3) the presence or absence of the 5-bromo-pyrimidine stacking onto the core pyrimidine.

Abbildung 4: Modell der Macitentan und Bosentan Bindung zum aktiven Teil des ETA Rezeptors

Die hohe Selektivität vor allem von Ambrisentan für den ETA (im Vergleich zur fehlenden Selektivität von Bosentan) bringt einen pharmakologischen Vorteil mit sich:

¹² Gatfield J; Grandjean CM; Bur D; Bolli MH; Nayler O. Distinct ETA receptor binding mode of macitentan as determined by site directed mutagenesis. PLoS One. 2014; 9(9): e107809.

Während ETA-Rezeptoren im Vergleich zu den ETB-Rezeptoren vorwiegend in den glatten Muskelzellen der Lungengefäße sitzen und hier Vasokonstriktion und Zellproliferation vermitteln (¹³), sind die ETB-Rezeptoren nicht nur an den pulmonalen glatten Muskelzellen, sondern zusätzlich auch an den Endothelzellen der Lungenarterien lokalisiert. Sie vermitteln primär eine Vasodilatation und Antiproliferation - beides Effekte, die bei einer PAH erforderlich sind.

Endothelin-1 ist ein potenter körpereigener Vasokonstriktor und stimuliert die Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen. Geschädigte oder abnormale arterielle Endothelzellen produzieren erhöhte Mengen an Endothelin-1. Dementsprechend haben PAH-Patienten höhere Plasmalevel an Endothelin-1 (¹⁴).

Endothelin-1 bindet sowohl an ETA- und ETB-Rezeptoren. Während die Stimulation von ETB-Rezeptoren auf Endothelzellen eine Ausschüttung von NO und Prostacyclin zur Folge hat, führt eine *Aktivierung* der ETA-Rezeptoren auf den pulmonal-arteriellen glatten Muskelzellen zu deren Vasokonstriktion und Proliferation, ein unerwünschter Effekt (¹⁵). Folglich stellt die selektive Hemmung dieser ETA-Rezeptoren durch Ambrisentan (neben der nicht-Inhibierung der ETB-Rezeptoren) einen vorteilhaften pharmakologischen Effekt dar.

Zusätzlich wird über ETB in den Lungen ein weiterer wichtiger Signalweg zur Clearance von Endothelin-1 aktiviert (¹⁶). Wenn der ETB *nicht* antagonisiert wird, ergibt sich idealerweise ein Nutzen für den PAH-Patienten. Die hohe Selektivität von Ambrisentan kann so von Vorteil für das pathophysiologische Geschehen der PAH sein.

Nach Auffassung der Firma **Actelion** liegen die Voraussetzungen zur Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V nicht vor. Es fehlt bereits an der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Macitentan, Bosentan und Ambrisentan. Gemäß Kap. 4 § 22 VerfO G-BA sind Wirkstoffe pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen. Die allgemeinen Aufgreifkriterien für die Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V sehen nach Kap. 4 § 19 Abs. 1 VerfO G-BA vor, dass es bei der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit auf die pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der Wirkstoffe ankommt. Der folgende Abschnitt zeigt auf, dass bereits die jeweiligen pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der Wirkstoffe eine Vergleichbarkeit nicht ermöglichen.

¹³ Safdar Z. Targeted oral therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Clinical drug investigation. 2010; 30(12): 811-26.

¹⁴ Giaid A; Yanagisawa M; Langleben D; Michel RP; Levy R; Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. New England Journal of Medicine. 1993; 328(24): 1732-9.

¹⁵ Hoepfer MM. Drug treatment of pulmonary arterial hypertension. Drugs. 2005; 65(10): 1337-54.

¹⁶ Spieker LE; Noll G; Lüscher TF. Therapeutic potential for endothelin receptor antagonists in cardiovascular disorders. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2001; 1(4): 293-303.

Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (ATC-4-Code) „C02KX“ nicht zur Feststellung des gemeinsamen Wirkprinzips geeignet

Der G-BA verwendet gemäß Kap. 4 § 29 Abs. 2 VerfO G-BA die 4. Ebene des ATC-Codes „C02KX“ als Ausgangspunkt für die Feststellung der vergleichbaren Wirkungen von Macitentan, Bosentan und Ambrisentan [17]. Diesem Vorgehen kann nicht gefolgt werden.

Ein ATC-4-Code mit der Endung „X“ ist nicht geeignet, um für das Merkmal des vergleichbaren Wirkungsmechanismus als Abgrenzungskriterium zu dienen. Der Gruppenname für den übergeordneten ATC-Code „C02K“ heißt „Andere Antihypertensiva“. Eine solche „X-Gruppe“ bildet lediglich eine Sammelgruppe für Wirkstoffe, denen auf der 4. Ebene des ATC-Codes nur ein Wirkstoff mit Marktzulassung zugeordnet werden kann [18].

Folglich ist das Vorhandensein eines gemeinsamen ATC-4-Code der „X-Gruppe“ gänzlich ungeeignet, um die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der gebildeten Festbetragsgruppe festzustellen.

Eingeschränkte pharmakologische Vergleichbarkeit der Wirkstoffe

Die Wirkstoffe Macitentan, Bosentan und Ambrisentan sind nur eingeschränkt pharmakologisch vergleichbar.

Nach Kap. 4 § 20 Abs. 1 VerfO G-BA sind insbesondere die Pharmakokinetik, d. h. vor allem die Bioverfügbarkeit, und die Pharmakodynamik, d. h. die Rezeptorinteraktion, der Wirkstoffe zu vergleichen. Die pharmakologische Vergleichbarkeit setzt einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus voraus (vgl. Kap. 4 § 20 Abs. 2 VerfO G-BA).

Höhere Bioverfügbarkeit von Macitentan gegenüber Bosentan und Ambrisentan

Die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs ist die „Bezeichnung für Geschwindigkeit und Ausmaß, in denen der therapeutisch wirksame Anteil eines Arzneimittels [...] am Wirkort verfügbar wird“. [19]. Macitentan ist aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften in der Lage, Gewebe leichter zu penetrieren als Bosentan und Ambrisentan [20]. Hierdurch ist die Verfügbarkeit von Macitentan am Wirkort, der unmittelbaren zellulären Umgebung der Pulmonalgefäße, größer als bei den anderen beiden Wirkstoffen; Macitentan besitzt somit eine höhere Bioverfügbarkeit als die anderen beiden Wirkstoffe.

Zwei Eigenschaften von Macitentan bedingen seine verbesserte Gewebegängigkeit – eine erhöhte Lipophilie und ein niedriger Ionisationsgrad [20]. Die Lipophilie eines Moleküls kann

¹⁷ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V [online]. Stand: 11.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5219/2018-09-11_AM-RL_IX-X_Endothelin-Rezeptor-Antagonisten_G1S2_TrG.pdf [Zugriff: 25.10.2018]. 2018.

¹⁸ Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDo). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen [online]. Stand: 24.11.2017. URL: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_beschluss_2017_1217.pdf [Zugriff: 25.10.2018]. 2017.

¹⁹ Arnold, U., Mailahn, M., Vettin, J., Wilck, A. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. In: Grossmann, A., editor. 264 edition. Walter de Gruyter Berlin. Berlin, Boston. 2013.

²⁰ Iglarz, M., Binkert, C., Morrison, K., Fischli, W., Gatfield, J. et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2008; 327(3): 736-45.

durch seinen Verteilungskoeffizienten beschrieben werden. Dieser misst die Lipophilie bzw. Gewebegängigkeit eines Moleküls anhand der Verteilung des Moleküls in Lipidphase und wässriger Phase. Hierbei ist die Gewebegängigkeit umso höher, je höher der Wert des Verteilungskoeffizienten ist. Der Verteilungskoeffizient von Macitentan ist 40-fach höher als der von Bosentan und 2.000-fach höher als der von Ambrisentan [...] [20]. Weiterhin ist der Ionisationsgrad unter physiologischen Bedingungen entscheidend für die Gewebegängigkeit; je höher der ungeladene Anteil des Moleküls bei physiologischem pH-Wert ist, desto einfacher kann der Wirkstoff Gewebe durchdringen. Der Anteil ungeladener Macitentan-Moleküle ist 6-fach höher als bei Bosentan und 600-fach höher als bei Ambrisentan [20].

Die bessere Gewebegängigkeit von Macitentan war für das COMP der EMA ein Grund für die Orphan-Designation von Macitentan. Diese wurde zu einem Zeitpunkt ausgestellt, als Bosentan und Ambrisentan schon in der PAH zugelassen waren. Das COMP ging in seiner Begründung davon aus, dass aus den physikochemischen Vorteilen – insbesondere der besseren Gewebegängigkeit – von Macitentan gegenüber den anderen ERAs eine bessere Wirksamkeit resultieren könnte. Die Annahme von Wirksamkeitsvorteilen wurde durch die Studienergebnisse bestätigt.

„[...] although satisfactory methods of treatment of the condition have been authorised in the European Union, sufficient justification has been provided that macitentan may be of significant benefit to those affected by the condition. This appears justified in particular with regards to a potential clinically relevant advantage due to better tissue penetration. This could translate in a clinically relevant advantage and in the possibility of using the product in combination with currently authorised products for the same condition. The significant benefit is supported by results in relevant preclinical models when the product is used alone or in combination.“ [1]

Die klinische Relevanz der besseren Gewebegängigkeit Macitentans zeigt sich auch in den Ergebnissen der Interim-Analyse der aktuell noch laufenden REPAIR-Studie [21]. Macitentan bewirkte in dieser Studie eine direkte Verbesserung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels von PAH-Patienten (rechter Ventrikel). Für keinen anderen PAH-Wirkstoff konnte bislang ein solcher Effekt nachgewiesen werden. Es wird davon ausgegangen – durch Ergebnisse an Rattenmodellen gestützt [22] –, dass Macitentan aufgrund seiner einzigartigen Gewebegängigkeit, in der Lage ist, tief in den Herzmuskel vorzudringen, wohingegen andere Wirkstoffe solch schwer durchdringbares, kompaktes Gewebe nicht penetrieren können.

Aus dem zitierten Abschnitt gehen folgende Punkte hervor:

- Das COMP erkennt an, dass eine höhere Bioverfügbarkeit von Macitentan Grundlage für Wirksamkeitsvorteile sein kann.
- Das COMP bezieht sich hier ausdrücklich auf eine Überlegenheit von Macitentan gegenüber Bosentan und Ambrisentan.

Unterschiedliche Rezeptorinteraktion von Macitentan, Bosentan und Ambrisentan

Der G-BA begründet die pharmakologische Vergleichbarkeit der Wirkstoffe damit, dass diese „über die Bindung an den Endothelin (ET)-Rezeptoren die Endothelin-vermittelte Aktivierung des Second-Messenger-Systems verhindern“ [17].

²¹ Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. REPAIR – Right vEntricular Remodeling in Pulmonary Arterlal hypertension (NCT02310672). 2018.

²² Iglarz, M., Landskroner, K., Bauer, Y., Vercauteren, M., Rey, M. et al. Comparison of Macitentan and Bosentan on Right Ventricular Remodeling in a Rat Model of Non-vasoreactive Pulmonary Hypertension. Journal of cardiovascular pharmacology 2015; 66(5): 457-67.

Dieser Begründung des G-BA kann nicht gefolgt werden, da die ET-Rezeptoren in verschiedenen Isoformen (ET_A und ET_B) vorliegen und somit der Bezug auf den ET-Rezeptor zu ungenau ist. Entscheidend ist zudem, dass die beiden ET_A- und ET_B-Rezeptoren unterschiedliche physiologische und pathophysiologische Funktionen besitzen und sich Macitentan, Bosentan und Ambrisentan in ihren spezifischen Interaktionen mit den beiden Isoformen grundlegend unterscheiden.

Während Ambrisentan ein hochselektiver ET_A-Rezeptor-Antagonist ist, d. h. lediglich ET_A-Rezeptor-vermittelte Wirkungen von Endothelin verhindert [23], stellen Macitentan und Bosentan duale ET-Rezeptor-Antagonisten dar, d. h. sie blockieren die Wirkungen von Endothelin auf beide Rezeptorformen [24, 25]. ET_B-Rezeptoren tragen insbesondere im Rahmen pathologischer Veränderungen zur Gefäßverengung bei [26], sodass eine Blockade dieser Rezeptoren – die nur von Macitentan (und seinem aktiven langwirksamen Metaboliten) und Bosentan, nicht aber von Ambrisentan vermittelt wird – als pharmakologisch relevant anzusehen ist.

Ein weiteres Merkmal, das Macitentan sowohl gegenüber Bosentan als auch gegenüber Ambrisentan abgrenzt, stellt die längere Bindung von Macitentan an die ET-Rezeptoren dar. So beträgt die Dissoziationshalbwertszeit, d. h. die Zeit nach der sich die Hälfte der Wirkstoffmoleküle von den Rezeptoren gelöst hat, bei Bosentan 70 Sekunden und bei Ambrisentan 40 Sekunden [27]. Für Macitentan ist sie dagegen mit 17 Minuten wesentlich (> 15-fach) länger. Man bezeichnet Macitentan auf Grund dieser Eigenschaft auch als einen „insurmountable antagonist“, d. h. einen „unüberwindbaren Antagonisten“ innerhalb der beschriebenen Rezeptorblockade-Halbwertszeit. Dies bedeutet, dass Macitentan auch bei physiologisch stark schwankenden ET-Konzentrationen die Rezeptorblockade effektiver aufrechterhalten kann als Bosentan und Ambrisentan.

Es bleibt somit festzuhalten, dass sich Bosentan, Macitentan und Ambrisentan pharmakodynamisch unterscheiden und zwar im Wesentlichen darüber, dass:

- Ambrisentan ein selektiver ET_A-Rezeptor-Antagonist ist,
- Macitentan (und sein aktiver Metabolit) und Bosentan duale ET-Rezeptor-Antagonisten darstellen und
- Macitentan als „insurmountable antagonist“ die ET-Rezeptoren > 15-fach länger blockiert als die beiden anderen Wirkstoffe.

Der G-BA legt in den Tragenden Gründen zur Einleitung des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens dar, den Wirkstoffen Macitentan, Bosentan und Ambrisentan sei ein generell „gleicher Wirkmechanismus gemein“ [17]. Dieser Darstellung kann nicht gefolgt werden. Der vollständige Wirkmechanismus beginnt bei der Interaktion mit dem Rezeptor und die Wirkstoffe unterscheiden sich, wie oben dargelegt, grundsätzlich voneinander – und zwar dahingehend, mit welchen Rezeptoren (nur ET_A oder ET_A + ET_B) und wie sie mit den Rezeptoren (Bindungsverhalten, Rezeptorblockadezeit) interagieren.

²³ GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Volibris 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation [online]. Stand: 04.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.10.2018]. 2017.

²⁴ Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation [online]. Stand: 01.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.10.2018]. 2018.

²⁵ Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Tracleer® 32 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Fachinformation [online]. Stand: 10.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.10.2018]. 2017.

²⁶ Clozel, M. Endothelin research and the discovery of macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology 2016; 311(4): R721-R726.

²⁷ Gatfield, J., Mueller Grandjean, C., Sasse, T., Clozel, M., Naylor, O. Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. PloS one 2012; 7(10): e47662.

Eine Zuordnung von Macitentan, Bosentan und Ambrisentan in eine Festbetragsgruppe muss daher schon aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen scheitern, deren Vergleichbarkeit aber nach Kap. 4 § 20 Abs. 2 VerfO G-BA gerade Voraussetzung für eine Festbetragsgruppierung ist.

Eingeschränkte chemische Vergleichbarkeit der Wirkstoffe

Der G-BA begründet die chemische Verwandtschaft der Wirkstoffe durch deren zentrale Pyrimidinstruktur [17].

Dazu ist festzustellen, dass das alleinige Vorhandensein von funktionellen Gruppen (wie z. B. Pyrimidin) in einer chemischen Struktur kein zulässiges Argument für die Vorhersage des pharmakologischen Wirkmechanismus einer Substanz sein kann. Vielmehr ist die chemische Umgebung dieser Strukturelemente ebenfalls zu berücksichtigen. So wird Macitentan maßgeblich durch seine Sulfamid-Struktur charakterisiert [28]. Bosentan hingegen besitzt eine Sulfonamid-Struktur [29]. Und während sich beide Wirkstoffe durch zwei Pyrimidin-Ringe auszeichnen, befinden diese sich in der Bosentanstruktur in direkter Nachbarschaft, wohingegen sie bei Macitentan räumlich getrennt sind. Ambrisentan als Propionsäure muss hier völlig gesondert betrachtet werden, da es weder ein schwefelhaltiges Strukturelement noch eine zweite Pyrimidin-Einheit besitzt [30]. Entscheidend ist vielmehr, dass sich die Rezeptorinteraktionen von Macitentan, Bosentan und Ambrisentan aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung und den resultierenden räumlichen Molekülstrukturen voneinander unterscheiden. Denn aufgrund seiner Sulfamid-Struktur ist Macitentan unter physiologischen Bedingungen weniger geladen als Bosentan (Sulfonamid) und Ambrisentan (Propionsäure) und zudem kleiner als Bosentan; beide Eigenschaften sind entscheidend für die bessere Bindung von Macitentan an die ET-Rezeptoren. Macitentan kann – dank seiner Fähigkeit eine kompakte, kugelförmige Struktur einzunehmen – tiefer in die Bindungstaschen der ET-Rezeptoren eindringen als das negative geladene und strukturell unterschiedliche Bosentan. So ist Macitentan in der Lage die Bindungstasche der ET-Rezeptoren optimal auszufüllen [31]. Zudem wird die Bindung von Macitentan an die ET-Rezeptoren durch hydrophobe Wechselwirkungen stabilisiert, wohingegen die stärker geladenen Moleküle Bosentan und Ambrisentan vornehmlich durch Ladungswechselwirkungen interagieren [31]. Diese unterschiedlichen Interaktionsmuster bedingen die > 15-fach längere Blockade der ET-Rezeptoren durch Macitentan und seine Eigenschaft als „insurmountable antagonist“ innerhalb der Rezeptorblockade-Halbwertszeit [27, 31].

Bewertung:

Zu den Einwänden der Firmen GSK und Actelion ist festzustellen, dass es entsprechend § 19 Abs. 1 Satz 1, 4. Kapitel VerfO für die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit auf

²⁸ Actelion Pharmaceuticals US Inc. Opsumit- macitentan tablet, film coated [online]. Stand: 10.2018. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1e484a50-55db-4b85-8c57-6cd1b0353abd> [Zugriff: 25.10.2018]. 2018.

²⁹ Actelion Pharmaceuticals US, I., „. Tracleer- bosentan tablet, film coated [online]. Stand: 09.2017. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=749e42fb-2fe0-45dd-9268-b43bb3f4081c> [Zugriff: 25.10.2018]. 2017.

³⁰ Gilead Sciences Inc. Letairis- ambrisentan tablet, film coated [online]. Stand: 10.2015. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=725d4e73-6c83-477a-adc6-0ae4a133a844> [Zugriff: 25.10.2018]. 2015

³¹ Gatfield, J., Mueller Grandjean, C., Bur, D., Bolli, M. H., Nayler, O. Distinct ETA receptor binding mode of macitentan as determined by site directed mutagenesis. PloS one 2014; 9(9): e107809

die pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der Wirkstoffe ankommt. Die Zuordnung zu einem Wirkprinzip auf der 4. Ebene der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation der WHO (ATC-Code) stellt dabei nur ein Aufgreifkriterium dar. Deshalb ist ergänzend zu prüfen, ob unter pharmakologisch-therapeutischen Gesichtspunkten bestimmte Wirkstoffe (5. Ebene) von der Gruppenbildung auszuschließen oder in Untergruppen zusammenzufassen sind. Maßgebend für die Prüfung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Wirkstoffen sind die in den §§ 20 bis 22 des 4. Kapitels VerfO genannten Kriterien. Auch die in § 21, 4. Kapitel VerfO beschriebene chemische Verwandtschaft stellt keine zwingende Voraussetzung dar, sondern ist weiterer Anhaltspunkt für die Annahme der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Wirkstoffen. 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 3 Wirkstoffe eine zentrale Pyrimidinstruktur und können daher auch als chemisch verwandt bezeichnet werden.

Die Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, 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. Sofern daraus ein therapierelevanter höherer Nutzen abgeleitet wird, ergibt sich dieser nicht aus den unterschiedlichen pharmakodynamischen Eigenschaften der Wirkstoffe, sondern wäre als therapeutische Verbesserung anhand von klinischen Studien nachzuweisen.

3.4 Einwände zum gemeinsamen Anwendungsgebiet

Die Firma **Actelion** verweist darauf, dass der G-BA die therapeutische Vergleichbarkeit nach Kap. 4 § 20 Abs. 2 VerO G-BA mit einer gemeinsamen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie“ begründet [17]. Diesem Vorgehen kann nicht gefolgt werden:

Sowohl die Anwendungsgebiete als auch die Therapieziele der drei Wirkstoffe weichen deutlich voneinander ab. Bei der PAH handelt es sich um eine Sammelbezeichnung von mindestens acht separaten Erkrankungen bzw. Unterformen, die sich zum Teil erheblich voneinander unterscheiden [32]. In lediglich einer dieser Unterform, der idiopathischen PAH, sind alle drei Wirkstoffe zugelassen. Die Zulassungen der Wirkstoffe beziehen sich zudem nicht auf alle Funktionsklassen (FC) der PAH nach der Definition der World Health Organization (WHO). Macitentan und Ambrisentan haben eine Zulassung in den WHO-Funktionsklassen II und III, wohingegen Bosentan lediglich eine Zulassung in der Funktionsklasse III besitzt. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie bei Patienten in der WHO-Funktionsklasse II verfehlte Bosentan den klinisch relevanten primären Endpunkt „6-Minuten-Gehstrecke“ (6-MWD), während der zweite primäre Endpunkt „pulmonaler vaskulärer Widerstand“ (PVR) signifikant unterschiedlich zu Placebo war [29].

Hinsichtlich der Therapieziele ist nur für Macitentan die Langzeitbehandlung explizit in der Indikation enthalten. Für Bosentan dagegen bezieht sich die Indikation lediglich auf eine „Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome“, was bei der PAH als chronischer, tödlich verlaufender Erkrankung gemäß aktuellen Leitlinien kein ausreichendes Therapieziel darstellt [33]. Dies deckt sich mit der aktuellen Studienlage. Ein Langzeiteffekt von Bosentan auf die Morbidität und Mortalität von PAH-Patienten konnte in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen werden, für Macitentan ist dieser Nachweis hingegen durch die SERAPHIN-Studie umfassend erfolgt [34,35]. Zudem sind Macitentan und Ambrisentan, nicht aber Bosentan, zur Kombinationstherapie zugelassen. Hierbei ist entscheidend, dass für Ambrisentan eine Langzeitwirksamkeit für die Kombination aus Ambrisentan mit Tadalafil gezeigt wurde, nicht jedoch für die Langzeittherapie mit Ambrisentan alleine [36].

³² GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (AMBER I) (NCT01884675). Stand des Eintrags: 6. März 2017. [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01884675?view=record> [Zugriff: 25.10.2018]. 2017.

³³ Hoepfer, M. M., Apitz, C., Grünig, E., Halank, M., Ewert, R. et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2016; 141(S 01): S33-S41.

³⁴ Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R. N., Delcroix, M., Galie, N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine 2013; 369(9): 809-18.

³⁵ McLaughlin, V., Channick, R. N., Ghofrani, H. A., Lemarie, J. C., Naeije, R. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal 2015; 46(2): 405-13.

³⁶ Hoepfer, M. M., McLaughlin, V. V., Barbera, J. A., Frost, A. E., Ghofrani, H. A. et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. The Lancet. Respiratory medicine 2016; 4(11): 894-901.

Zugelassene Anwendungsgebiete der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

	Macitentan [24]	Bosentan [25]	Ambrisentan [23]
Langzeittherapie	+	-	-
Kombinationstherapie	+	-	+
PAH	WHO-FC II bis III	WHO-FC III	WHO-FC II bis III
	idiopathische	idiopathische	idiopathische
	erbliche	erbliche	-
	in Assoziation mit Bindegewebs-erkrankungen	-	assoziiert mit einer Bindegewebs-erkrankung
	in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern	in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie	-
	-	Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung	-
Systemische Sklerose	-	Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen	-
Geplante Indikations-/Anwendungsgebietserweiterungen			
Portopulmonale Hypertonie (PoPH) ¹	+	-	nicht bekannt
Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ¹	+	- Kein Vorteil im klinisch relevanten primären Endpunkt (6-MWD) erreicht [37]	- Studie vorzeitig abgebrochen [38, 39]
1) Daten aus randomisierten kontrollierten Studien			

³⁸ GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study of ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) [online]. URL: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-115811-clinical-trial-result-summary.pdf> [Zugriff: 25.10.2018]. 2015.

Die Firma **GSK** beschreibt die Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) als eine schwerwiegende, progressive Erkrankung der arteriellen Lungengefäßsystems und des rechten Herzens, die pathophysiologisch durch vaskuläre Proliferation und Remodeling der vom rechten Herzen ausgehenden Gefäße gekennzeichnet ist, was zu erhöhtem pulmonalen Widerstand und in weiterer Folge zum Rechtsherzversagen und Tod führt. Die PAH bedeutet für den Patienten auch eine weitreichende Einschränkung der Lebensqualität⁽⁴⁰⁾. Die Angaben zur Inzidenz der PAH variieren in den verschiedenen europäischen Ländern stark (1,1-7,6 pro 1 Million Einwohner), in Deutschland beträgt sie nach Aussage des ComoERA-Registers für das Jahr 2014 knapp 4 pro 1 Million Einwohner⁽⁴¹⁾. Bis zu 70% der PAH Patienten sind Frauen.

Die drei Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) Ambrisentan, Macitentan und Bosentan sind zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie zugelassen, als Monotherapien oder in Kombination. Die häufigsten Kombinationspartner sind hierbei PDE5-Inhibitoren (Sildenafil oder Tadalafil). Hierzu werden im klinischen Abschnitt der Stellungnahme vier kontrollierte Studien mit Bosentan und Ambrisentan besprochen.

Bosentan ist darüber hinaus für die Prophylaxe von digitalen Ulcera indiziert⁽⁴²⁾, die oft bei Patienten mit systemischer Sklerose auftreten. Wie stark der Anteil dieser Patientengruppe am Gesamtabsatz von Bosentan beteiligt ist, ist dem Stellungnehmer zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt. Es wird aber versucht, hierzu bis zu einer möglichen mündlichen Anhörung präzisere Daten zu erlangen.

Der **BAH** stellt fest, dass die vorgesehene Festbetragsgruppe die drei Wirkstoffe Bosentan, Ambrisentan und Macitentan umfasst. Während alle Wirkstoffe eine Zulassung in unterschiedlicher Breite in der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) haben, so dass diese als Klammer das gemeinsame Anwendungsgebiet bildet, ist jedoch nur Bosentan indiziert zur Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose. Weiterhin bestehen innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebiets wesentliche Unterschiede zwischen den Wirkstoffen. Ausschließlich Bosentan ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren in der PAH zugelassen, die anderen Wirkstoffe nicht. Darüber hinaus bestehen Unterschiede in der Zulassung hinsichtlich der unterschiedlichen Ätiologien der Erkrankung. So sind Bosentan und Macitentan bei idiopathischer, erblicher, mit Bindegewebserkrankungen und mit Herzfehlern assoziierter PAH geprüft, Ambrisentan jedoch nur in Verbindung mit idiopathischer

³⁸ GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study of ambrisentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) [online]. URL: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-115811-clinical-trial-result-summary.pdf> [Zugriff: 25.10.2018]. 2015.

³⁹ GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (AMBER I) (NCT01884675). Stand des Eintrags: 6. März 2017. [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01884675?view=record> [Zugriff: 25.10.2018]. 2017.

⁴⁰ Galiè N; Humbert M; Vachiery J; Gibbs S; Lang I; Torbicki A, et al. ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint 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 Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016; 37(1): 67-119.

⁴¹ Hoeper MM; Huscher D; Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. International journal of cardiology. 2016; 203: 612-3.

⁴² EMA, European Medicines Agency. Tracleer - ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (EPAR) 2017 05.10.2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tracleer-epar-product-information_de.pdf

sowie mit Bindegewebserkrankungen assoziierter PAH. Diese Unterschiede, besonders im Hinblick auf die verschiedenen zugelassenen Altersgruppen, sprechen gegen eine Eingruppierung der Wirkstoffe in eine einzige Festbetragsgruppe.

Bewertung:

Wie die Firma GSK feststellt, sind alle drei Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) Ambri-sentan, Macitentan und Bosentan zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) zugelassen. Die PAH stellt somit das gemeinsame Anwendungsgebiet der 3 Wirkstoffe dar. Auch wenn die Firma Actelion bei der PAH von mindestens acht separaten Erkrankungen bzw. Unterformen ausgeht, räumt sie ein, dass alle drei Wirkstoffe zumindest für die Unterform der idiopathischen PAH zugelassen sind. 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 (dazu Bewertung 6. Einwände zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten).

Auch ist es keine Voraussetzung für die Feststellung eines gemeinsamen Anwendungsgebietes, dass im gemeinsamen Anwendungsgebiet jeweils der größte Anteil der Patienten bzw. alle Patienten mit dem gleichen Therapieziel behandelt werden. Das Merkmal der therapeutischen Vergleichbarkeit setzt weder Austauschbarkeit noch Identität der in der Festbetragsgruppe zusammengefassten Wirkstoffe voraus. Vielmehr soll über die Vorgabe des gemeinsamen Anwendungsgebietes ein übergreifender gemeinsamer Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe hergestellt werden (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 48).

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 12 Generikaherstellern am Markt verfügbar. Insofern stehen Arzneimittel mit diesem Wirkstoff als Verordnungsalternative zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen und auch zur Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose zur Verfügung.

3.5 Einwände zur therapeutischen Verbesserung aufgrund eines therapierelevanten höheren Nutzens von Macitentan

Macitentan stellt nach Auffassung von **Actelion** eine therapeutische Verbesserung aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit in der Indikation PAH dar. Dies ergibt sich aus den Daten der relevanten klinischen Studien und unter Hinzuziehung der maßgeblichen klinischen Leitlinien.

Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit – Macitentan gegenüber Bosentan

Die PAH stellt eine chronische, tödlich verlaufende und mit signifikanter Morbidität einhergehende Erkrankung dar [43]. Dementsprechend muss ein Nachweis klinisch relevanter therapeutischer Effekte in der PAH – wie von regulatorischen Leitlinien der EMA sowie von den für den deutschen Versorgungskontext maßgeblichen klinischen Leitlinien gefordert – in Bezug auf Langzeitmorbidität und -mortalität geführt werden [33, 44].

Für Macitentan konnte ein deutlich signifikanter und klinischer Effekt für den primären Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkt (Zeit bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache) gezeigt werden [34], während für Bosentan dieser Nachweis nicht erbracht werden konnte [19].

Macitentan und Bosentan wurden in Placebo-kontrollierten Langzeitstudien (SERAPHIN und COMPASS-2) mit dem primären Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkt „Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache“ untersucht. Bei SERAPHIN handelte es sich um eine Phase-3-Zulassungsstudie zum Nachweis eines Langzeiteffektes von Macitentan sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationstherapie mit Phosphodiesterase-5(-Inhibitoren) (PDE-5(-I)) (hauptsächlich Sildenafil [45]) [34]. COMPASS-2 war eine Phase-4-Studie mit dem Ziel, die Kombination von Bosentan mit Sildenafil im Langzeitverlauf mit Sildenafil-Monotherapie zu vergleichen [35]. Während Macitentan in der SERAPHIN-Studie die Rate der Krankheitsprogression beinahe halbierte (Hazard Ratio (HR) [97,5 % Konfidenzintervall (KI)] = 0,55 [0,32; 0,76], $p < 0,001$) [34], verfehlte Bosentan in der COMPASS-2-Studie den primären Endpunkt (HR [97,31 % KI] = 0,83 [0,58; 1,19], $p = 0,2508$) [19]. Die primären Endpunkte der beiden Studien sind ähnlich, aber nicht deckungsgleich [46,47]. Gut vergleichbar ist allerdings

⁴³ McLaughlin, V. V., Hoeper, M. M., Channick, R. N., Chin, K. M., Delcroix, M. et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71(7): 752-763.

⁴⁴ European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension [online]. Stand: 22.10.2009. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension_en.pdf [Zugriff: 25.10.2018]. 2009.

⁴⁵ Information zum Sildenafil-Anteil aus dem Clinical Study Report von SERAPHIN; dieser liegt dem G-BA vor.

⁴⁶ SERAPHIN: Der kombinierte Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkt war definiert als: Zeit bis zur Krankheitsprogression, d. h. Verschlechterung der PAH (Verschlechterung der PAH definiert als: Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % gegenüber Baseline und Verschlechterung von PAH-Symptomen [Verschlechterung der WHO-FC oder keine Veränderung bei Patienten in WHO-FC zum Basiswert oder Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf Therapie mit oralen Diuretika ansprechen] und Notwendigkeit eines neuen PAH-Medikaments) oder Initiierung einer intravenösen oder subkutanen Prostanoidtherapie oder Lungentransplantation oder atriale Septostomie oder Tod jeglicher Ursache.

⁴⁷COMPASS-2: Der kombinierte Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkt war definiert als: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache oder Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH oder Beginn einer intravenösen Prostanoidtherapie oder atriale Septostomie oder Lungentransplantation oder Verschlechterung der PAH (Verschlechterung der PAH definiert als: 1) mittelschwere oder schwere Verschlechterung von PAH-Symptomen auf dem PGSA [patient global self-assessment scale] und Initiierung einer subkutanen inhalierten Prostanoidtherapie oder open-label Bosentan; oder 2) keine oder leichte Veränderung der PAH-Symptome und eine Verschlechterung der 6-MWD von mehr als 20 % von der vorherigen Untersuchung oder um mehr als 30 % von Baseline und Initiierung einer subkutanen inhalierten Prostanoidtherapie oder open-label Bosentan).

der Endpunkt „Hospitalisierung wegen PAH oder Tod“, der in beiden Studien einen sekundären Endpunkt darstellte. Für Macitentan wurde ein signifikanter Effekt (HR [97,5 % KI] = 0,50 [0,34; 0,75], $p < 0,001$) nachgewiesen, wohingegen Bosentan keinen Effekt bewirkte (HR [95 % KI] = 0,96 [0,67; 1,38], $p = 0,84$) (s. Tabelle 2) [34, 35].

Tabelle 2: Klinisch relevante Wirksamkeit – Macitentan gegenüber Bosentan

	Macitentan SERAPHIN $n_{\text{Macitentan}} = 242$ $n_{\text{Placebo}} = 250$	Bosentan COMPASS-2 $n_{\text{Bosentan}} = 159$ $n_{\text{Placebo}} = 175$
Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod HR [97,5 bzw. 97,31 % KI] Signifikanter Effekt	0,55 [0,32; 0,76] +	0,83 [0,58; 1,19] –
Hospitalisierung oder Tod^{1, 2} HR [97,5 bzw. 95 % KI] Signifikanter Effekt	0,50 [0,34; 0,75] +	0,96 [0,67; 1,38] –
<p>1) SERAPHIN: Zeit bis zum Tod oder Hospitalisierung wegen PAH</p> <p>2) COMPASS-2: Zeit bis zum Tod oder Hospitalisierung wegen PAH oder atriale Septostomie oder Lungentransplantation bis zum Ende der Studie</p>		

In der US-amerikanischen Fachinformation [28] werden die Langzeitdaten sowie die vorteilhaften Daten in Bezug auf eine Reduzierung des Risikos von Hospitalisierungen zu Macitentan wie folgt zusammengefasst:

“In long-term follow-up of patients who were treated with OPSUMIT 10 mg in the placebo-controlled study (N = 242) and the open-label extension study, Kaplan-Meier estimates of survival at 1, 2, 5, and 7 years were 95 %, 89 %, 73 %, and 63 % respectively.”, „OPSUMIT is an (..) ERA indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension [...] to reduce the risks of disease progression and hospitalization for PAH.”

Die Wichtigkeit von Langzeitdaten, sowie die dahingehende Unterlegenheit von Bosentan spiegeln sich in den Aussagen der für den deutschen Versorgungskontext maßgeblichen klinischen Leitlinie, der Empfehlung der Kölner Konsensus Konferenz 2016 [33], wider. Diese stellt eine Adaptation der durch die European Society of Cardiology (ESC) und die European Respiratory Society (ERS) verabschiedeten europäischen Leitlinie (2015) [48] auf den deutschen Versorgungskontext dar.

⁴⁸ Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal 2016; 37(1): 67-119.

Die Empfehlung der Kölner Konsensus Konferenz stellt fest:

„Die Auswahl geeigneter Therapieoptionen sollte [...] besonders Langzeitdaten berücksichtigen. [...] Aufgrund der ungünstigen Langzeitdaten, sowie der Hepatotoxizität und möglicher klinisch-relevanter Medikamenten-Interaktionen gilt Bosentan heute in der Regel nicht mehr als ERA der ersten Wahl für Patienten mit neu diagnostizierter PAH.“ [33]

Bosentan kommt somit aufgrund der fehlenden positiven Langzeitdaten, sowie wegen seiner Hepatotoxizität und bestehender Arzneimittelwechselwirkungen für neu einzustellende Patienten nicht mehr infrage. Die Bereiche „Hepatotoxizität“ und „Arzneimittelwechselwirkungen“ werden ebenfalls in dieser Stellungnahme behandelt.

Die abnehmende Bedeutung von Bosentan für die Behandlung der PAH im deutschen Versorgungskontext lässt sich anhand der Leistungsdaten nach § 21 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für die Hauptdiagnosekategorie „Krankheiten und Störungen des Kreislaufsystems (MDC 5)“ an deutschen Krankenhäusern in Jahren 2014 bis 2016 nachvollziehen. Demnach zeigt sich ein erheblicher Rückgang der Fallzahlen für den spezifischen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS-Code) für den Einsatz von Bosentan (OPS 6-002.f ff), während die Fallzahlen für Macitentan (OPS-Code 6-007.h) bereits 2016, im ersten Jahr der Kodierbarkeit, deutlich über den Fallzahlen von Bosentan liegen (Tabelle 3) [49]. Anhand der nachfolgend gezeigten Leistungsdaten lässt sich auch aufzeigen, dass der Wirkstoff Bosentan zur Behandlung von Patienten mit Systemischer Sklerose zur Reduzierung der Anzahl digitaler Ulzerationen (MDC8) eine große Rolle spielt, wohingegen er nur selten noch bei PAH-Patienten Anwendung findet. In diesem Indikationsbereich ist Macitentan nicht zugelassen und wird dementsprechend selten dort eingesetzt.

Tabelle 3: Leistungsdaten nach § 21 KHEntgG für die Hauptdiagnosekategorie „Krankheiten und Störungen des Kreislaufsystems (MDC 5)“ und „Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe (MDC 8)“

Substanz	OPS	DRGs	MDC	Jahr 2014	Jahr 2015	Jahr 2016
Bosentan	6-002.f	DRGs F01A-F98C	MDC 5 Krankheiten und Störungen des Kreislaufsystems	339	146	129
Bosentan	6-002.f	DRGs I01Z-I98Z	MDC 8 Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe	434	497	498
Macitentan	6-007.h	DRGs F01A-F98C	MDC 5 Krankheiten und Störungen des Kreislaufsystems	Keine Daten	Keine Daten	602
Macitentan	6-007.h	DRGs I01Z-I98Z	MDC 8 Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe	Keine Daten	Keine Daten	39
PAH: MDC 5 Krankheiten und Störungen des Kreislaufsystems DU / SSC: MDC 8 Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe						

Somit bleibt festzuhalten, dass

- Für Macitentan – im Gegensatz zu Bosentan – eine klinisch relevante therapeutische Langzeitwirksamkeit in der PAH nachgewiesen wurde,

⁴⁹ Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH Einsatz von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten im Krankenhaus Auswertung § 21-Daten und Kalkulationsdaten2018.

- Bosentan daher von den klinischen Leitlinien für neu diagnostizierte Patienten nicht empfohlen wird und
- Bosentan für die Behandlung der PAH im deutschen Versorgungskontext nur noch eine geringe Bedeutung hat.

Bewertung (Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit – Macitentan gegenüber Bosentan):

Nach § 27, 4 Kapitel VerfO erfolgt der Nachweis der therapeutischen Verbesserung im gemeinsamen Anwendungsgebiet aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Dabei soll die therapeutische Verbesserung in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Nur wenn direkte Vergleichsstudien nicht vorliegen, ist zu prüfen, ob placebokontrollierte Studien verfügbar sind, die sich für einen indirekten Nachweis einer therapeutischen Verbesserung eignen.

Bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Macitentan hat die Firma Actelion basierend auf „qualitativen Vorteilen von Macitentan“ einen Zusatznutzen hergeleitet. Hierfür wurden ebenfalls 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 SGB V 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^[50]. Dies gilt in erst recht für die fehlende Eignung, den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung zu erbringen:

Aus der zusammenfassenden Einschätzung des IQWiG zur Nutzenbewertung von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus):

„Ergebnisse

Der pU hat keine Studien identifiziert, die eine Ableitung des Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Dennoch legt der pU die Zulassungsstudie SERAPHIN zur Darstellung des

⁵⁰. 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

medizinischen Nutzens von Macitentan vor. Die Darstellung des Nutzens von Macitentan hat für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch keine Relevanz.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SERAPHIN

Bei der Studie SERAPHIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 3-armige Studie zum Vergleich von Macitentan (3 mg bzw. 10 mg) mit Placebo. Es wurden Erwachsene und Kinder (≥ 12 Jahre) mit symptomatischer PAH der WHO-Funktionsklassen II bis IV eingeschlossen. Insgesamt wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt.

Gemäß der Festlegung des G-BA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus. Dabei sind im Anwendungsgebiet von Macitentan zugelassene Arzneimittel(kombinationen) zu berücksichtigen, die sich in der praktischen Anwendung bewährt haben. Starre Vorgaben oder Einschränkungen zur Arzneimittelauswahl des Arztes oder zu Dosisanpassungen sind nicht angemessen.

Die Studie SERAPHIN ermöglicht keinen Vergleich von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Dies entspricht auch der Einschätzung des pU.

Der pU führt jedoch aus, dass die Planung und Durchführung einer direkt vergleichenden Studie von Macitentan gegenüber einer patientenindividuell optimierten Therapie nicht möglich sei. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Die Argumentation des pU ist insbesondere auch daher nicht nachvollziehbar, da der pU zurzeit selbst eine (offene) RCT an Kindern mit PAH durchführt, in der Macitentan mit einer (im jeweiligen Studienzentrum üblichen) Standardbehandlung verglichen wird.

Ableitung eines Zusatznutzens durch den pU auf Basis von „qualitativen“ Vorteilen

Der pU leitet dennoch basierend auf „qualitativen Vorteilen von Macitentan“ einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ab. Hierfür zieht er die Ergebnisse der placebokontrollierten Studie SERAPHIN heran und verweist auf die „klinisch relevanten Verbesserungen gegenüber Placebo“. Zudem sieht der pU „klinische und patientenrelevante Vorteile“ gegenüber einzelnen Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (z. B. anderen Endothelin-Rezeptorantagonisten [ERA]). Zu diesem Zweck zieht er die Ereignisraten einzelner Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte des Macitentan-Arms der Studie SERAPHIN heran und stellt diese deskriptiv Ergebnissen aus einzelnen Studienarmen anderer Studien im Anwendungsgebiet gegenüber (AMBITION, COMPASS-2). Darüber hinaus sieht der pU den erzielten Jahresumsatz und den Grad der Marktdurchdringung von Macitentan als Bestätigung dafür, „dass Macitentan auch in der klinischen Praxis ein patientenrelevanter Zusatznutzen beigemessen wird“. Insgesamt sind die vorgelegten Daten des pU zur Begründung der „qualitativen Vorteile“ von Macitentan nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Macitentan abzuleiten.“

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 [91] ausgeführt, dass zusammenfassend keine Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden konnte, vorliegt.

Auch wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung die patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus ist, schließt dies bezogen auf das Anwendungsgebiet den Vergleich zu ebenfalls zur Behandlung der PAH zugelassenen Arzneimitteln nicht aus. Dieser wurde zum Nachweis eines Zusatznutzens jedoch nicht in der Weise adäquat aufbereitet, um hierauf gründend belastbare Aussagen treffen zu können.

Ein Vergleich mit einzelnen Armen aus der COMPASS-2-Studie [35] ist zudem auch schon deswegen nicht adäquat, da in dieser Studie eine Kombination von Bosentan bzw. Placebo mit Sildenafil eingesetzt wurde. 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® [25] 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. Jedenfalls wird aber die für den Nachweis der therapeutischen Verbesserung relevante Fragestellung einer therapeutischen Verbesserung gegenüber Bosentan allein nicht beantwortet.

Fortsetzung Einwände Actelion:

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

Direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT) zwischen ERAs existieren nicht. Neben dem Nachweis einer therapeutischen Überlegenheit im direkten Vergleich bietet ein über einen gemeinsamen Brückenkomparator adjustierter indirekter Vergleich auf Grundlage von RCTs (beispielsweise mit dem Verfahren nach Bucher [51]) die Möglichkeit zum Nachweis einer therapeutischen Überlegenheit bei immer noch vergleichsweise hohem Evidenzgrad.

Die SERAPHIN-Studie demonstrierte hoch-signifikante und klinisch relevante Effekte von Macitentan gegenüber Placebo (einschließlich einer Mehrheit von Patienten mit Sildenafil-Hintergrundtherapie) auf den primären Endpunkt „Zeit bis Krankheitsprogression oder Tod“ (HR [97,5 % KI] = 0,55 [0,32; 0,76]) [18]; sowie auf die sekundären Endpunkte „Tod oder Hospitalisierung wegen PAH“ (HR [97,5 % KI] = 0,50 [0,34; 0,75]) [34], „Hospitalisierung jeglicher Ursache“ (HR [95 % KI] = 0,68 [0,51; 0,89]) [52] und „Hospitalisierung wegen PAH“ (HR [95 % KI] = 0,48 [0,34; 0,70]) [52]. Hinsichtlich der Effekte von Macitentan auf das Überleben der Patienten wurden folgende Ergebnisse erzielt: Endpunkt „Tod jeglicher Ursache“ bis zum Ende der doppelblinden Behandlung – HR [97,5 % KI] = 0,64 [0,29; 1,42] [18]; „Tod wegen PAH“ bis zum Ende der doppelblinden Behandlung – HR [97,5 % KI] = 0,44 [0,16; 1,25] [34]; „Tod jeglicher Ursache“ bis zum Ende der Studie – HR [97,5 % KI] = 0,77 [0,46; 1,28] [34].

Die COMPASS-2-Studie hingegen konnte den Nachweis signifikanter Effekte von Bosentan gegenüber Placebo in ähnlichen (aber nicht identischen) Endpunkten sowie in Patienten, die eine Sildenafil-Hintergrundtherapie erhielten, nicht erbringen.

⁵¹ Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., Walter, S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology* 1997; 50(6): 683-91.

⁵² Channick, R. N., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Hunsche, E., Jansa, P. et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC. Heart failure* 2015; 3(1): 1-8.

Die SERAPHIN- und COMPASS-2-Studien unterschieden sich hinsichtlich der Definitionen der Endpunkte und des Studiendesigns. Die Patienten der SERAPHIN-Studie wurden bis zu 7 Tage nach Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunktes beobachtet. In der COMPASS-2-Studie wurden die Patienten dagegen bis zum Ende der Studie beobachtet – unabhängig davon, ob ein Ereignis des primären Endpunktes eingetreten war.

Die in den beiden Studien generierten Daten erlauben es, die „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ (TCW, Time to Clinical Worsening) zu berechnen. Die TCW stellt einen kombinierten Endpunkt nach Definition des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA aus den Leitlinien zur klinischen Untersuchung von Wirkstoffen zur Behandlung der PAH aus dem Jahr 2009 dar [51]. Um eine maximale Vergleichbarkeit der Daten der SERAPHIN- und COMPASS-2-Studien zu ermöglichen, wurde der TCW-Endpunkt für alle in den Studien randomisierte Patienten bis zum Ende der Behandlung plus 7 Tage berechnet. Anschließend wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [51] zum Vergleich der so generierten Daten des TCW-Endpunktes berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher wurde unter Einschluss aller randomisierten Patienten der SERAPHIN- und COMPASS-2-Studien und unter Verwendung des durch das CHMP der EMA empfohlenen TCW-Endpunktes „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ durchgeführt. Dieser Vergleich zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt von Macitentan gegenüber Bosentan (HR [95 % KI] = 0,694 [0,484; 0,996]) (Tabelle 4). Die Analyse zeigte zudem einen deutlichen, wenn auch nicht signifikanten, Vorteil von Macitentan gegenüber Bosentan hinsichtlich der Endpunkte „Tod oder Hospitalisierung wegen PAH“ bis zum Ende der Behandlung plus 7 Tage (HR [95 % KI] = 0,619 [0,341; 1,123]) (Tabelle 4); sowie in dem Endpunkt „Tod jeglicher Ursache“ bis zum Studienende (HR [95 % KI] = 0,902 [0,478; 1,700]) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen SERAPHIN und COMPASS-2 nach Bucher

	SERAPHIN n _{Macitentan} = 242 n _{Placebo} = 250 HR [95 % KI]	COMPASS-2 n _{Bosentan} = 159 n _{Placebo} = 175 HR [95 % KI]	Adjustierter indirekter Vergleich (Bucher) HR [95 % KI]
Endpunkt (berechnet unter Verwendung der CSR-Population):			
CHMP-Endpunkt ¹ : Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (EOT plus 7 Tage)	0,550 [0,432; 0,700]	0,792 [0,606; 1,035]	0,694 [0,484; 0,996]
Tod oder Hospitalisierung wegen PAH (EOT plus 7 Tage)	0,492 [0,346; 0,700]	0,795 [0,492; 1,286]	0,619 [0,341; 1,123]
Tod jeglicher Ursache (EOS)	0,771 [0,494; 1,202]	0,855 [0,544; 1,344]	0,902 [0,478; 1,700]
¹) CHMP-Endpunkt: Tod jeglicher Ursache <i>oder</i> Zeit bis zu einer nicht geplanten Hospitalisierung <i>oder</i> Zeit bis zu einer PAH-assoziierten Krankheitsverschlechterung (definiert als: Verschlechterung der WHO-FC <i>oder</i> Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit <i>oder</i> Anzeichen oder Symptome von Rechtsherzversagen) EOT – End of Treatment, EOS – End of Study, CSR – Clinical Study Report			

Somit bleibt für die Firma Actelion festzuhalten, dass

- sowohl ein naiver Vergleich der SERAPHIN- und COMPASS-2-Studien
- als auch ein systematischer indirekter Vergleich von Macitentan gegenüber Bosentan auf Grundlage der Daten auch den SERAPHIN- und COMPASS-2-Studien (unter Beachtung der Unterschiede der Studiendesigns und der Definitionen der Endpunkte),

darauf hindeuten, dass Macitentan in seiner Wirksamkeit Bosentan überlegen ist.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat Actelion dem G-BA den statistischen Analyseplan des beschriebenen adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher [⁵³] vorgelegt.

⁵³ Statistical analysis plan for post hoc analyses (SERAPHIN and COMPASS-2 indirect treatment comparison), Final Version 1.0, 27.03.2019

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

Bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Macitentan [54] wurde von der Firma Actelion 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 Brückenkomparator wird der therapeutische Effekt von Macitentan und Bosentan gegenübergestellt.

Wie auch schon bei der Bewertung des vorherigen Einwand diskutiert, wurde in der Studie COMPASS-2 [35] 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® [25] 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.

Fortsetzung Einwände Actelion:

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

Ein Vergleich der Mortalität von Patienten, die in SERAPHIN mit Macitentan behandelt wurden mit der Mortalität derselben Patienten, wenn sie an Stelle von Macitentan mit Wirkstoffen der kontemporären klinischen Praxis bzw. Bosentan behandelt worden wären, zeigt, dass Macitentan einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten besitzt.

Im Einzelnen:

⁵⁴ Modul 4 des Nutzenbewertungsdossiers, abrufbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1722/2016-10-12_Modul4A_Macitentan.pdf

Am Ende der doppelblinden Phase der SERAPHIN-Studie (mediane Behandlungsdauer von 115 Wochen) war das Mortalitätsrisiko als „Tod jeglicher Ursache“ unter Behandlung mit Macitentan gegenüber Placebo um 36 % reduziert ($p = 0,20$); das Risiko für das Eintreten des Todes aufgrund von PAH war um 56 % reduziert ($p = 0,07$) [34]. Das Mortalitätsrisiko als „Tod jeglicher Ursache“ bis zum Ende der Studie (mediane Beobachtungszeit von 129 Wochen) war um 23 % reduziert ($p = 0,25$) [34].

Die letztgenannte Analyse schloss Patienten ein, die nach Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunktes (mit Ausnahme des Ereignisses „Tod“) andere PAH-Wirkstoffe oder open-label Macitentan erhalten konnten. In klinischen Studien zu Erkrankungen, in denen die Patienten vor dem Eintreten des Todes eine Krankheitsprogression zeigen, ist das Ermöglichen einer Rescue-Therapie aus ethischen Gesichtspunkten vorgeschrieben. Dieses Vorgehen kann jedoch zu einer Verzerrung führen, wenn Patienten der Kontrollgruppe eine Rescue-Therapie (*hier: Macitentan*) erhalten. Hierdurch kann es zu einer Unterschätzung des wahren Effektes auf das Überleben und in der Folge zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes kommen.

Real-World-Daten können Mortalitätsdaten klinischer Studien komplementieren, indem sie es ermöglichen, den wahren Behandlungseffekt nicht nur gegenüber Placebo, sondern auch gegenüber den Behandlungsoptionen der klinischen Realität abzuschätzen.

In der SERAPHIN-Studie wurden Patienten zeitgleich mit dem REVEAL-Register eingeschlossen und behandelt. REVEAL war ein US-amerikanisches Register, das im Zeitraum zwischen März 2006 und Dezember 2009 3.515 konsekutive Patienten mit erstmalig oder vormalig diagnostizierter PAH einschloss [55]. REVEAL erhob sowohl Daten zu Patientencharakteristika als auch zum Krankheitsverlauf der eingeschlossenen Patienten. Die Patienten in REVEAL wurden bis Dezember 2012, bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zum Ausscheiden aus dem Register beobachtet. Für die vorliegende Analyse wurden diejenigen Patienten aus dem REVEAL-Register ausgewählt, die den Einschlusskriterien von SERAPHIN entsprachen. Die Daten dieser Patienten wurden verwendet, um ein Prädiktionsmodell zu berechnen, indem Baseline-Variablen verwendet wurden, die bekanntermaßen prädikativ für Mortalität sind. Anhand des so erstellten Modells wurde das Überleben eines jeden der 742 SERAPHIN-Patienten vorhergesagt, als ob diese Patienten die Behandlungsoptionen der damaligen klinischen Realität erhalten hätten [56]. Dieses vorhergesagte Überleben wurde dann mit dem in der SERAPHIN-Studie beobachteten Überleben verglichen; der Vergleich wurde sowohl für die 10-mg-Macitentan- ($n = 242$) als auch für die Placebo-Gruppe ($n = 250$) mit Hilfe des Log-Rank-Tests und eines Cox-proportional-Hazard-Modells durchgeführt [56].

Das Überleben der Placebo-Patienten aus SERAPHIN innerhalb der ersten 15 Monate entsprach näherungsweise dem durch das Modell vorhergesagte Überleben aller SERAPHIN-Patienten [32] (s. Abbildung 5 A). Zu späteren Zeitpunkten war das beobachtete Mortalitätsrisiko der Placebo-Patienten aus SERAPHIN geringer als das vorhergesagte (s. Abbildung 5A); dieser Befund spiegelt höchstwahrscheinlich den Einfluss des Cross-Overs aus der Placebo-Gruppe zu einer Behandlung mit open-label Macitentan wider. Über einen Zeitraum von drei Jahren war das Mortalitätsrisiko in der Placebo-Gruppe um 16 % niedriger als die vorhergesagte Mortalität (HR [95 % KI] = 0,84 [0,62; 1,14], $p =$ nicht signifikant) (s. Abbildung 5A). Für die Macitentan-Gruppe war das entsprechende Mortalitätsrisiko gegenüber der vorhergesagten Mortalität um 35 % reduziert (HR [95 % KI] = 0,65 [0,46; 0,90], $p = 0,01$) (s. Abbildung 5B).

⁵⁵ McGoon, M. D., Miller, D. P. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *European Respiratory Review* 2012; 21(123): 8.

⁵⁶ Torbicki, A., Bacchi, M., Delcroix, M., Farber, H. W., Ghofrani, A. et al. Integrating data from randomized controlled trials and observational studies to assess survival in rare diseases: Insights from pulmonary arterial hypertension. 2018.

Die Resultate waren konsistent mit den Ergebnissen von Sensitivitätsanalysen [56]. Die Resultate waren auch konsistent mit Resultaten, die generiert wurden, indem das Prädiktionsmodell ausschließlich mit Hilfe der Daten ERA-behandelter Patienten (80 % Bosentan) erstellt wurde; diese Ergebnisse legen somit ein Überlebensvorteil von Patienten unter Behandlung mit Macitentan gegenüber Bosentan nahe [56].

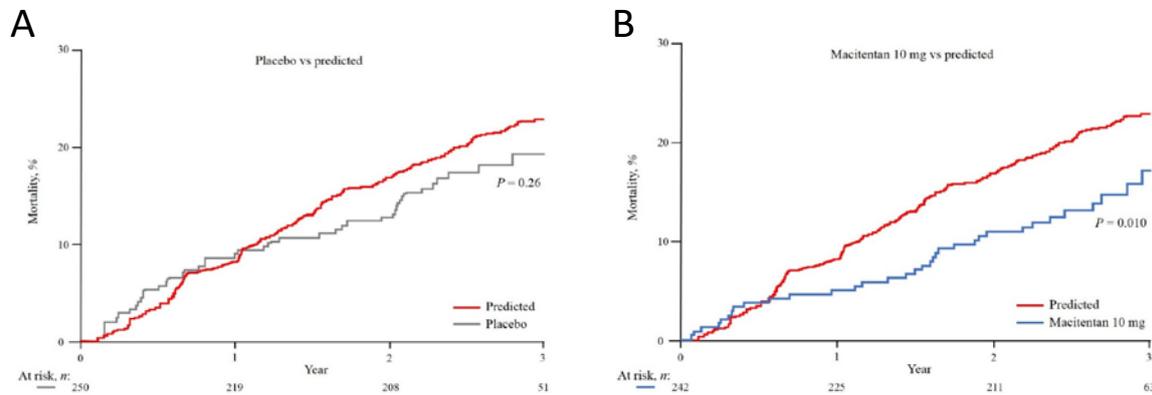


Abbildung 5: Vergleich der beobachteten Mortalität in SERAPHIN mit der durch das Prädiktionsmodell vorhergesagten Mortalität aller SERAPHIN-Patienten (*wenn diese mit Wirkstoffen der kontemporären klinischen Praxis behandelt worden wären*)

Somit bleibt für Actelion festzuhalten, dass

- Für Macitentan in der SERAPHIN-Studie zwar eine Tendenz zu einem längeren Überleben gegenüber Placebo gezeigt werden konnte, allerdings keine Signifikanz erreicht wurde (die SERAPHIN-Studie war hierauf nicht ausgelegt),
- Macitentan im Vergleich zu einer „fiktiven“ Behandlung mit Wirkstoffen der damaligen klinischen Praxis einen positiven Effekt auf das Überleben ausübt,
- sich dieser Vorteil auch auf einen Vergleich mit einer Behandlung mit anderen ERAs, insbesondere Bosentan, erstreckt.

Bewertung (Vergleich von SERAPHIN-Daten mit Real-World-Daten aus dem REVEAL-Register):

Wie bereits ausgeführt, soll die therapeutische Verbesserung in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Nur wenn direkte Vergleichsstudien nicht vorliegen, ist zu prüfen, ob placebokontrollierte Studien verfügbar sind, die sich für einen indirekten Nachweis einer therapeutischen Verbesserung eignen (vgl. § 27 Abs. 5, 4. Kapitel VerfO). Wie das IQWiG in seinem Methodenpapier [57] 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 unbekanntenen Effekte oder mithilfe von Verfahren aus dem Bereich der Kausalmodelle für Beobachtungsstudien mit untestbaren Annahmen versucht wird, Effektschätzungen trotz fehlender Brückenkomparatoren zu ermöglichen, werden abgelehnt. Deshalb ist auch das hier zur Anwendung kommende Prädiktionsmodell nicht für den Beleg einer therapeutischen Verbesserung geeignet.

⁵⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>

Fortsetzung Einwände Actelion:

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

Sowohl klinische Studien als auch die klinische Praxis haben ergeben, dass die frühe Kombinationstherapie – mit dem Ziel der frühen Minimierung des Risikos einer Krankheitsprogression – aus prognostischen Gründen für die Mehrzahl der PAH-Patienten einer Monotherapie vorzuziehen ist [33, 36, ⁵⁸]. So steht mittlerweile die initiale oder frühzeitige (innerhalb von drei Monaten) Kombinationstherapie in den europäischen Leitlinien [48] und den Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz für typische PAH-Patienten an erster Stelle [33, 34].

Für Macitentan konnte, anders als für Bosentan, die Wirksamkeit in Kombination mit PDE-5(-I) nachgewiesen werden.

Die COMPASS-2-Studie untersuchte den Effekt von Bosentan in Patienten, die mit Sildenafil vorbehandelt waren. Wie beschrieben verfehlte Bosentan in dieser Studie den primären Morbiditäts-/Mortalitätspunkt (HR [97,31 % KI] = 0,83 [0,58; 1,19], $p = 0,2508$) [19]. Somit konnte nicht gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Bosentan in Kombination mit Sildenafil effektiver ist als eine Sildenafil-Monotherapie. Die SERAPHIN-Studie untersuchte den Effekt von Macitentan in therapienaiven (36 %) und vorbehandelten (64 %) Patienten [34]. Bei den zur Vorbehandlung eingesetzten PAH-Wirkstoffen handelte es sich praktisch ausschließlich (> 97 %) um PDE-5(-I) (fast ausschließlich Sildenafil)⁵⁹. Eine Analyse der präspezifizierten Subgruppe der mit PDE-5 (-I) vorbehandelten Patienten der SERAPHIN-Studie erlaubt somit die Bestimmung des Effekts von Macitentan in Kombination mit Sildenafil⁶⁰. Die Ergebnisse sind konsistent mit den beschriebenen Ergebnissen der Gesamtpopulation: Für die Kombination von Macitentan mit Sildenafil konnte für den kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätspunkt eine signifikante Risikoreduktion von 38 % gegenüber einer Therapie mit Sildenafil-Monotherapie nachgewiesen werden (HR [95 % KI] = 0,62 [0,43; 0,89], $p = 0,009$) [34].

⁵⁸ Sitbon, O., Sattler, C., Bertoletti, L., Savale, L., Cottin, V. et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2016; 47(6): 1727-36.

⁵⁹ Information zum Sildenafil-Anteil aus dem Clinical Study Report von SERAPHIN; dieser liegt dem G-BA vor.

⁶⁰ Jansa, P., Pulido, T. Macitentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Focus on Combination Therapy in the SERAPHIN Trial. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2018; 18(1): 1-11.

Tabelle 5: Wirksamkeit in Kombinationstherapie – Macitentan gegenüber Bosentan

	Macitentan SERAPHIN n _{Macitentan} = 154 n _{Placebo} = 154	Bosentan COMPASS-2 n _{Bosentan} = 159 n _{Placebo} = 175
Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod HR [95 bzw. 97,31 % KI] Signifikanter Effekt	0,62 [0,43; 0,89] +	0,83 [0,58; 1,19] -
Hospitalisierung wegen PAH¹ HR [95 % KI] Signifikanter Effekt	0,63 [0,41; 0,96] +	> 1 -
1) COMPASS-2: Hospitalisierung wegen PAH oder Initiierung einer intravenösen Prostanoidtherapie Quellen: [35, 60]		

Macitentan ist aufgrund dieser Evidenzlage, im Gegensatz zu Bosentan, sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie zugelassen [24], während Bosentan die Indikation der Kombinationstherapie nicht besitzt [10]. Im Gegenteil, Bosentan verringert auf Grund von Arzneimittelinteraktionen die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichtem Tadalafil bzw. Sildenafil; weiterhin ist die Konzentration von Bosentan bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil erhöht [25]. Bosentan soll somit gemäß der Fachinformation nur mit Vorsicht mit Sildenafil kombiniert werden [25].

Auch die Versorgungsempfehlung des Arzneimittelrates in Dänemark, die auf einer systematischen Übersicht der aktuell verfügbaren Evidenz beruht, spiegelt wider, dass Bosentan nicht in Kombination mit PDE-5(-I) eingesetzt werden sollte. So fasst der Dänische Arzneimittelrat für die Verwendung teurer Krankenhausarzneimittel (RADS) die wissenschaftlichen Daten für die Kriterien für die Einleitung einer Kombinationstherapie so zusammen (Seiten 3/4) [61]:

„Bei unzureichendem Behandlungserfolg der Monotherapie [...] kann ein weiteres orales Medikament hinzugefügt werden. Für Bosentan in Kombination mit Tadalafil wurden nur negative Ergebnisse veröffentlicht und für Bosentan in Kombination mit Sildenafil wurden überwiegend negative Studienergebnisse publiziert. Daher empfiehlt der Dänische Arzneimittelrat, dass diese Kombinationen nicht routinemäßig verwendet werden.“ [61]

Somit bleibt für Actelion festzuhalten, dass

- Für Macitentan – anders als für Bosentan – die Wirksamkeit in Kombinationstherapie nachgewiesen wurde und
- dies für Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigen, eine therapeutische Verbesserung darstellt.

⁶¹ Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning inklusive lægemiddelrekommandation vedr. specifik medicinsk behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne [online]. Stand: 04.2018. URL: <https://medicinraadet.dk/media/8523/laegemiddelrekommandation-pah-version-12-april-2018.pdf> [Zugriff: 01.11.2018]. 2018.

Bewertung (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.

Fortsetzung Einwände Actelion:

Geringere Nebenwirkungen von Macitentan gegenüber Bosentan und Ambrisentan gemäß den Fachinformationen

Vor der Einführung von Macitentan wurden die Nebenwirkungen Anämie, Leberfunktionsstörungen und Ödeme mit der Einnahme von ERAs in Verbindung gebracht. Anämien werden von allen ERAs in ähnlichem Ausmaß ausgelöst (s. Tabelle 6). Die ERAs unterscheiden sich dagegen hinsichtlich des Hervorrufens von Ödemen und Leberfunktionsstörungen. Macitentan besitzt hier ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil als Ambrisentan und insbesondere Bosentan.

Während es unter Behandlung mit Ambrisentan zur Ausbildung peripherer Ödeme kommt, ruft die Behandlung mit Macitentan deutlich seltener eine Ödembildung hervor (s. Tabelle 6). Die Nachteile von Ambrisentan hinsichtlich der beobachteten Ödembildung treten speziell unter Kombinationstherapie zu Tage; die Ödemrate in der AMBITION-Studie betrug 33 % unter Tadalafil-Monotherapie und 45 % unter der Kombinationstherapie Ambrisentan/Tadalafil [36]. In der Subpopulation der vorbehandelten Patienten in der SERAPHIN-Studie betrug die Ödemrate bei Patienten mit Monotherapie (hauptsächlich Sildenafil) 23,5 % und unter der Kombinationstherapie Macitentan/Sildenafil lediglich 19,5 %.

Ein gravierendes Sicherheitsproblem bei der Behandlung mit Bosentan stellen erhöhte Leberfunktionswerte und Lebertoxizität dar. So muss eine monatliche Kontrolle der Leberfunktionswerte vor und während der stabilen Behandlung mit Bosentan eingehalten werden. Zusätzlich muss zwei Wochen nach jeder Dosiserhöhung eine Kontrolle vorgenommen werden. Aufgrund der vorliegenden Hepatotoxizität besitzt Bosentan in der US-amerikanischen Fachinformation ein sogenanntes „Black Box Warning“ [29]. Macitentan löst im Gegensatz zu Bosentan keine Leberwerterhöhung aus (s. Tabelle 6). Die Lebertoxizität Bosentans resultiert wahrscheinlich

aus einer nachgewiesenen Inhibition der kanalikulären Gallensalz-Exportpumpe [62]; Macitentan hingegen ruft keine solche Inhibition hervor [63].

Unter Behandlung mit Macitentan werden zudem auch keine weiteren, relevanten Nebenwirkungen beobachtet [24]. Für einen detaillierten Vergleich der Sicherheitsprofile der ERAs siehe die beigefügte Zusammenstellung [64]. Die folgende Übersichtstabelle stellt die Häufigkeiten der mit ERAs typischerweise in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen „Ödeme“, „Leberwerterhöhungen“ und „Anämie“ gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformationen gegenüber:

Tabelle 6: Sicherheitsprofil der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

	Macitentan	Bosentan	Ambrisentan
Ödeme / Flüssigkeitsretention	1,4 % ^{1,2}	2,3 % ^{1,3}	≥ 10 %
Leber- und Gallenerkrankungen	-	≥ 10 %	1 % bis < 10 % ⁴
Anämie / Senkung der Hämoglobinkonzentration	≥ 10 %	1 % bis < 10 %	≥ 10 %

1) Um die Häufigkeiten in den Placebo-Gruppen korrigierte Werte laut Fachinformationen

2) „In einer doppelblinden Langzeitstudie bei Patienten mit PAH lag die Inzidenz von Ödemen als unerwünschtem Ereignis bei 21,9 % unter 10 mg Macitentan, verglichen mit 20,5 % unter Placebo“ [9]

3) „Ödeme und Flüssigkeitsretention wurden bei 13,2 % der Patienten unter Bosentan und 10,9 % der Patienten und Placebo gemeldet.“ [10]

4) Lediglich „Erhöhte Lebertransaminasen“ und nur in einer (ARIES-C) von drei in der Fachinformation aufgeführten Studien

Somit bleibt für Actelion festzuhalten, dass

- Macitentan mit weniger relevanten Nebenwirkungen verbunden ist als Bosentan und Ambrisentan und
- Bosentan aufgrund des hepatotoxischen Potentials von den klinischen Leitlinien für neu diagnostizierte Patienten nicht empfohlen wird [33].

Bewertung (Geringere Nebenwirkungen von Macitentan gegenüber Bosentan und Ambrisentan gemäß den Fachinformationen):

Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere auch daraus ergeben, dass das Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen hat aufgrund der Verringerung der Häu-

⁶² Fattinger, K., Funk, C., Pantze, M., Weber, C., Reichen, J. et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2001; 69(4): 223-31.

⁶³ Sidharta, P. N., van Giersbergen, P. L., Halabi, A., Dingemans, J. Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *European journal of clinical pharmacology* 2011; 67(10): 977-84.

⁶⁴ Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Gegenüberstellung der Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) gemäß Fachinformationen [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.10.2018]

figkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe. Die Ausführungen der Firma Actelion in diesem Zusammenhang mit Verweis darauf, dass Macitentan hinsichtlich des Hervorrufens von Ödemen ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil als Ambrisentan besitzen würde, können nicht nachvollzogen werden. Schon 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 stellen zudem 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 ist festzustellen, dass sich auch in der Fachinformation von Macitentan der Hinweis findet, dass eine *„Therapie mit Opsumit [...] nicht begonnen werden [darf] bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder klinisch signifikanter Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (> 3 x ONW)“*. 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. Die Einwände stehen unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgegebenen Vergleichsmaßstäbe für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 einer pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe nicht entgegen. Insbesondere ergibt sich in diesem Fall keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten, da sich in den Fachinformationen von Ambrisentan vergleichbare Angaben zu Macitentan finden und zwar dahingehend dass *„eine Behandlung mit Ambrisentan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen (auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze [$> 3 \times \text{ULN}$]) nicht begonnen werden [darf].“* Für das Verständnis des Begriffes Vergleichbarkeit ist nämlich davon auszugehen, dass dieser weder Austauschbarkeit noch Identität bedeutet und vielmehr dazu dient, einen übergreifenden gemeinsamen Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe herzustellen (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 48). 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.).

Fortsetzung Einwände Actelion:

Therapeutische Verbesserung für Patienten mit Komedikationen – Macitentan gegenüber Bosentan

Im Vergleich zu Bosentan gibt es unter Behandlung mit Macitentan deutlich weniger Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, so dass eine Komedikation bei PAH-Patienten unter Behandlung mit anderen häufig eingesetzten Medikamenten (z. B. Warfarin, Cyclosporin und Sildenafil/Tadalafil) auch ohne Dosisanpassungen möglich ist. Daraus ergibt sich, dass Macitentan eine therapeutische Verbesserung für Patienten mit diesen Komedikationen darstellt, da eine konstante und vorhersagbare Wirkung von Macitentan und der mit Macitentan kombinierten Wirkstoffe gewährleistet ist.

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass der fehlende Effekt von Bosentan in Kombination mit Sildenafil (COMPASS-2-Studie) auf pharmakokinetischen Wechselwirkungen beruht, die bedingen, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Bosentan und Sildenafil die Plasmakonzentration von beiden Wirkstoffen verändert werden [25, 35, ⁶⁵]. Dies wird auch in den Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz deutlich: „Als möglichen Grund für diese unerwarteten Ergebnisse [der COMPASS-2-Studie] wird eine Medikamenteninteraktion diskutiert, da Bosentan durch Cytochrom P450 (CYP)-3A4-Induktion den Abbau von Sildenafil beschleunigt.“ [33]

Somit bleibt für Actelion festzuhalten, dass

- Macitentan mit weniger Arzneimittelwechselwirkungen verbunden ist als Bosentan,
- dies für Patienten mit häufigen Komedikationen eine therapeutische Verbesserung darstellt,
- dies insbesondere für Kombinationstherapien mit PDE-5(-I) von Bedeutung ist und
- Bosentan aufgrund der Neigung zu Arzneimittelwechselwirkungen von den klinischen Leitlinien für neu diagnostizierte Patienten nicht empfohlen wird [33].

Bewertung (Patienten mit Komedikationen – Macitentan gegenüber Bosentan):

Die Firma Actelion geht davon aus, dass sich eine therapeutische Verbesserung von Macitentan gegenüber Bosentan ergibt, da Macitentan mit weniger Arzneimittelwechselwirkungen verbunden ist als Bosentan, dies für Patienten mit häufigen Komedikationen eine therapeutische Verbesserung darstellt und insbesondere für Kombinationstherapien mit PDE-5-I von Bedeutung ist. Zudem werde Bosentan aufgrund der Neigung zu Arzneimittelwechselwirkungen von den klinischen Leitlinien für neu diagnostizierte Patienten nicht empfohlen.

Aus einem geringeren Wechselwirkungspotential mit Arzneimitteln, die zur Behandlung der PAH oder von weiteren Erkrankungen eingesetzt werden, ergibt sich keine therapeutische Verbesserung.

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 einge-

⁶⁵ Paul, G. A., Gibbs, J. S., Boobis, A. R., Abbas, A., Wilkins, M. R. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. British journal of clinical pharmacology 2005; 60(1): 107-12.

schränkt 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 Sildenafil für eine Kombinationstherapie der PAH zur Verfügung. Auch vor dem Hintergrund, dass der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Macitentan im Anwendungsgebiet PAH festgestellt hat, dass sich eine Standardtherapie aus der verfügbaren Evidenz gerade nicht ableiten lässt, sondern die Patienten vielmehr abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden sollen, lässt sich hieraus keine therapeutische Verbesserung ableiten. Die medikamentösen Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet PAH 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.

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.).

Die Firma **GSK** weist ebenfalls auf Unterschiede in der Hepatotoxizität hin. Anhand der Untersuchungen zu einer möglichen bzw. bestehenden Toxizität der beiden ERA Ambrisentan und Bosentan soll gezeigt werden, dass von dem ERA Bosentan ein besonderes hepatotoxisches Potential ausgeht, das eine gemeinsame Einstufung der drei ERA in einer Festbetragsgruppe unter Einbeziehung von Bosentan ausschließt. Die ausgeprägte Lebertoxizität von Bosentan wird nicht als Klasseneigenschaft der ERA gesehen (82;⁶⁶).

Lebertoxizität von Bosentan:

Bosentan und seine Metaboliten führen deutlich häufiger zu einer Lebertoxizität als die ERAs Ambrisentan und Macitentan. Deswegen *müssen* bei einer Therapie mit Bosentan die Leber-Transaminasen monatlich überprüft werden (7). Im Falle von Transaminasen-Erhöhungen über das 3fache des oberen Normwertes müssen Maßnahmen wie Dosiserniedrigungen, Aussetzen der Medikation bis hin zum Abbruch der Therapie ergriffen werden, was für den Patienten eine zusätzliche Gefahr der Fehldosierung darstellt. Die Hinweise auf die zusätzlichen Maßnahmen zum Schutz des Patienten bei der Anwendung von Bosentan hat das BfArM im September 2017 in dem Informationsblatt „wichtige Informationen über die Behandlung mit Tracleer® (Bosentan) für die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt“ veröffentlicht (⁶⁷).

⁶⁶ McGoon MD; Frost AE; Oudiz RJ; Badesch DB; Galie N; Olschewski H, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*. 2009; 135(1): 122-9.

⁶⁷ BfArM, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. Wichtige Informationen über die Behandlung mit Tracleer® (Bosentan) für die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt 2018 08.10.2018. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Education-Material/Anlagen/bosentan-tracleer-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Weitere Hinweise auf die erhöhte Lebertoxizität finden sich auch in weiteren Studien u.a. von McLaughlin 2015 (COMPASS II)⁽⁶⁸⁾: Leberwerterhöhungen über das 3-fache des oberen Normwertes traten bei 21,8% der Patienten unter Bosentan (Placebo: 6,4%) sowie über das 8-fache des oberen Normwertes bei 5,1% der Patienten unter Bosentan (Placebo: 0%) auf. Betroffen waren 42 der 159 Bosentan-Patienten (Placebo: 11).

Für die Lebertoxizität von Bosentan wird u.a. die Hemmung des aktiven Gallensäure-Transportes in die Galle über die Gallensalz-Export-Pumpe (Bile salt export pump; BSEP) verantwortlich gemacht (7). Ambrisentan hemmt die BSEP nicht (5).

Klinische Daten zur Lebersicherheit von Ambrisentan

Die VOLT-Studie stellt ein offenes prospektives Register dar, das als Auflage der Behörden durch die Firma GSK in Europa, Kanada und Australien in den Jahren 2008-11 in 115 Zentren durchgeführt wurde. Es schloss 999 Ambrisentan-Patienten ein. In diesem Register wurden gezielt Leberwert-Erhöhungen über dem 3-fachen des oberen Normwertes unter der laufenden Ambrisentan-Therapie erfasst und ausgewertet. Die Inzidenz war gering und betrug 0,02 Fälle pro Patientenjahr⁽⁶⁹⁾. Auch weitere Studien gaben keinen Hinweis auf eine auffallend erhöhte Lebertoxizität unter Ambrisentan (z.B. AMBITION, 90) .

Die ERAs unterscheiden sich auch in vitro in Ihrer Auswirkung auf den Leberstoffwechsel. So zeigte Lepist et al. ⁽⁷⁰⁾ in einer in-vitro-Studie, die die ERA Ambrisentan, Macitentan und Bosentan mit einander vergleicht, dass diese Substanzen signifikante Unterschiede in ihrer Auswirkung auf die Leberwerte haben: Während Macitentan und Bosentan hier hohe Level an zellulärer Akkumulation erreichten und die größten Effekte auf die Bilirubindistribution in den humanen Leberzellen zeigten, hatte Ambrisentan hier nur ein geringes Veränderungspotential.

Bewertung (Hepatotoxizität):

Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere auch daraus ergeben, dass das Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen hat aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe. Zu den Ausführungen der Firma GSK, dass Ambrisentan ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil als Bosentan besitzen würde hinsichtlich möglicher Auswirkung auf die Leberwerte, ist Folgendes festzustellen:

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

⁶⁸ 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.

⁶⁹ Vachiéry J-L; Hoeper MM; Peacock AJ; Sitbon O; Cheli M; Church C, et al. Ambrisentan use for pulmonary arterial hypertension in a post-authorization drug registry: The VOLibris Tracking Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 36(4): 399-406.

⁷⁰ Lepist E-I; Gillies H; Smith W; Hao J; Hubert C; Claire III RLS, et al. Evaluation of the endothelin receptor antagonists ambrisentan, bosentan, macitentan, and sitaxsentan as hepatobiliary transporter inhibitors and substrates in sandwich-cultured human hepatocytes. *PloS one*. 2014; 9(1): e87548.

die in die Festbetragsgruppe „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Etwaige Unterschiede stehen unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgegebenen Vergleichsmaßstäbe für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 einer pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe nicht per se entgegen. Eine Deckungsgleichheit der Anwendungsmöglichkeiten verschiedener in einer Festbetragsgruppe zusammengefasster Wirkstoffe ist gerade nicht geboten (dazu 4. Einwände zum gemeinsamen Anwendungsgebiet).

Sofern für Patienten eine Therapie mit Bosentan nicht in Frage kommt, stehen innerhalb und außerhalb der Festbetragsgruppe Verordnungsalternativen zur Verfügung (dazu Bewertung „6. Einwände zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten“). 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.).

Nach Auffassung der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)** ist die Vorstellung, dass die derzeit in Deutschland drei zugelassene ERA: Ambrisentan, Bosentan und Macitentan, als gleichwertig einzustufen seien, aufgrund der verfügbaren und nachfolgend dargestellten wissenschaftlichen Evidenz nicht haltbar.

Die DGK geht davon aus, dass die beteiligten pharmazeutischen Unternehmen in ihren Stellungnahmen detailliert auf die pharmakologischen Unterschiede zwischen den Substanzen eingehen werden und beschränkt sich an dieser Stelle auf eine kurze tabellarische Darstellung der klinisch relevanten Unterschiede:

Tab. Klinisch relevante Unterscheidungsmerkmale der einzelnen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Substanz	Inter-aktionen	Leber-toxizität	Langzeitwirksamkeit in Kombination mit anderen PAH-Medikamenten	Daten aus Langzeitstudien mit Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkten	Referenzen
Bosentan	+	+	-	-	71, 72, 73, 74
Ambrisentan	-	-	+	+	75, 76
Macitentan	-	-	+	+	[7, 8] ^{77, 78}

Interaktionen: Hier handelt es sich um klinisch relevante Interaktionen mit anderen PAH-Medikamenten. Bosentan, ein Induktor der Cytochrom P450 3A4 Oxydase, senkt die Plasmaspiegel von Sildenafil und Tadalafil um ca. 50% [73,74] und kann so die therapeutische Wirksamkeit dieser Medikamente entscheidend herabsetzen. Ambrisentan und Macitentan haben kein klinisch relevantes Interaktionspotential mit anderen PAH-Medikamenten [78, 79]. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die überzeugend in randomisierten, kontrollierten Studien [75, 77] gezeigte Überlegenheit von Kombinationstherapien aus PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Macitentan) von klinischer Relevanz für die betroffenen Patienten (s.u.).

⁷¹ Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 896-903.

⁷² McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hiti H, Meyer G, Hoepfer MM. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46(2): 405-413.

⁷³ Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 107-112.

⁷⁴ Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemans J. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 43-50.

⁷⁵ Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, Investigators A. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 834-844.

⁷⁶ Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117(23): 3010-3019. (CIRCULATIONAHA.107.742510 [pii])

⁷⁷ Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G, Investigators S. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809-818.

⁷⁸ Sidharta PN, van Giersbergen PL, Wolzt M, Dingemans J. Investigation of mutual pharmacokinetic interactions between macitentan, a novel endothelin receptor antagonist, and sildenafil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(5): 1035-1042.

⁷⁹ Hakamata A, Odagiri K, Miyakawa S, Irisawa H, Takeuchi K, Inui N, Tanaka S, Uchida S, Watanabe H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Sildenafil-Bosentan and Sildenafil-Ambrisentan Combination Therapies for Pulmonary Hypertension. *Clin Transl Sci* 2016; Feb;9(1):29-35.

Hepatotoxizität: Das hepatotoxische Potential von Bosentan ist erheblich größer als das von Ambrisentan und Macitentan. In der COMPASS-2 Studie traten Erhöhungen der Aminotransferasen auf mehr als das 3-fache des Ausgangswertes unter Bosentan bei 21.8% der Patienten auf; gegenüber 6.4% unter Placebo [68]. In der SERAPHIN-Studie traten Transaminasenanstiege auf mehr als das 3-fache des oberen Normwertes unter Macitentan in der zugelassenen Dosis von 10 mg pro Tag (3.4%) nicht häufiger auf als unter Placebo (4.5%) [77]. In den ARIES-1/2 Studien wurden bei keinem von 261 Patienten unter Ambrisentan erhöhte Transaminasen festgestellt. Auch in der AMBITION Langzeitstudie wurde nicht über Leberfunktionsstörungen unter Ambrisentan berichtet [75, 76].

Langzeitwirksamkeit in Kombination mit anderen PAH-Medikamenten: Für Ambrisentan und Macitentan konnte in klinischen Langzeitstudien nachgewiesen werden, dass die jeweiligen Substanzen in Kombination mit Phosphodiesterase-5 (PDE5) Hemmern das Auftreten von klinischen Verschlechterungsereignissen bzw. einem unzureichenden klinischen Ansprechen statistisch signifikant reduzieren konnten. Die Risikoreduktion betrug unter Ambrisentan 50% (HR 0.50; 95% CI 0.35-0.72; $p < 0.001$) und unter Macitentan 38% (HR bei vorbehandelten Patienten 0.62; 95% CI 0.43-0.89; $p = 0.009$) [5, 7]. Bosentan hingegen zeigte in der COMPASS-2 Studie keine signifikante Risikoreduktion (HR 0.83; 95% CI 0.58-1.19; $p = 0.2508$) [2]. Diese Daten sind von besonderer klinischer Bedeutung, da eine Kombination aus ERA und PDE5-Hemmern derzeit als Standardtherapie der PAH gilt, dessen Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt wurde. Dies deckt sich mit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien [^{80, 81}].

In diesem Zusammenhang muss auch die Beurteilung der Evidenzlage für die einzelnen ERA im Kontext von Kombinationstherapien in den Europäischen Leitlinien (ESC/ERS) für Ambrisentan (I-B), Macitentan (I-B) und Bosentan (IIb-C) genannt werden.

Zusammenfassend zeigen die o.g. Daten, dass Bosentan sowohl bezüglich Patientensicherheit als auch bezüglich Wirksamkeit schlechter abschneidet als die beiden anderen ERA. Die vom G-BA postulierte pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der drei Substanzen ist damit nicht gegeben.

Zudem weist die DGK darauf hin, dass unter den verfügbaren ERA Macitentan in Deutschland mittlerweile die am häufigsten verordnete Substanz ist. Im COMPERA-Register betragen die Anteile für ERA Neuverordnungen zwischen dem 01.01.2017 und dem Stichtag 18.10.2018 für Macitentan 79,1%, für Ambrisentan 14,5% und für Bosentan 6,4% (inklusive generischer Präparate; COMPERA Register, unveröffentlichte Zahlen). Die Bevorzugung von Macitentan im Vergleich zu Ambrisentan unter den modernen ERA dürfte durch den niedrigeren Preis im Sinne einer wirtschaftlichen Verordnungsstrategie begründet sein. Diese Zahlen verdeutlichen darüber hinaus jedoch insbesondere auch den Stellenwert, den die Mehrzahl der deutschen PH-Behandler aufgrund der Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit in jüngerer Zeit dem Bosentan einräumen.

⁸⁰ Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119.

⁸¹ Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz H-J, Kähler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson KM, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani HA. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018 Aug 25. pii: S0167-5273(18)34349-3.

Bewertung (klinisch relevanten Unterschiede):

Hinsichtlich der Ausführungen der DGK, dass Bosentan sowohl bezüglich Patientensicherheit als auch bezüglich Wirksamkeit schlechter abschneide als die beiden anderen ERA und dass Macitentan in Deutschland mittlerweile die am häufigsten verordnete Substanz sei, wird auf die vorgängigen Bewertungen entsprechender Einwände der Firmen Actelion und GSK verwiesen.

Aus Sicht des **BAH** sprechen die besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Endothelin-Antagonisten (EA) grundsätzlich gegen eine Festbetragsgruppenbildung. Ein Kluseneffekt der Wirkstoffgruppe ist, dass sie mit dem Risiko von Anämie, Teratogenität sowie Hepatotoxizität assoziiert ist, auch wenn das Risiko für die einzelnen Wirkstoffe möglicherweise unterschiedlich ausgeprägt ist. Daher ist bei allen EA behördliches Schulungsmaterial sowohl für behandelnde Ärzte als auch für Patienten vorgeschrieben. Eine Festbetragsgruppe führt zu Preissenkungen und sendet ein starkes Wirtschaftlichkeitssignal. Dieses Signal an die Verordner führt möglicherweise zu einer Mengenausweitung in der Verordnung. Verstärkt wird dies durch den Vorrang von festbetragsgeregelten Arzneimitteln in regionalen Arzneimittelvereinbarungen, entweder direkt oder indirekt, weil diese zu einem wesentlichen Teil Generikaquoten bestimmen. Eine Festbetragsgruppenbildung trägt damit zur Trivialisierung der Verordnung bei und ist bei Arzneimitteln mit besonderem Risiko nicht sinnvoll. Der Arzt soll seine Therapieentscheidung zum maximalen Nutzen für den Patienten treffen können. Dazu gehört auch, innovative und höherpreisige Arzneimittel einsetzen zu können, wenn diese mit besserer Wirksamkeit oder einem niedrigeren Schadenspotential verbunden sind.

Bewertung (hohes Risikopotential der Wirkstoffe):

Das primäre gesetzgeberische Ziel zur Bildung von Festbetragsgruppen und Festsetzung von Festbeträgen besteht darin, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Dabei sind Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Der Gemeinsame Bundesausschuss erachtet die Festbetragsgruppenbildung als Instrument, insbesondere zur weitergehenden Förderung des Wettbewerbs zum jetzigen Zeitpunkt als sachangemessen.

3.6 Einwände zur Einschränkung von Therapiemöglichkeiten

Die Firma **GSK** führt aus, dass das Interaktionspotential der drei Endothelin-Rezeptor-Antagonisten sich deutlich voneinander unterscheidet:

Bosentan wird aktiv in die Leberzelle aufgenommen und hauptsächlich über CYP(Cytochrom-P450-Isoenzym)3A4, in geringerem Ausmaß auch über CYP2C9 abgebaut und hauptsächlich biliär ausgeschieden (9). Bosentan ist ein Induktor von CYP3A4 und CYP2C9, in vitro-Daten weisen auch auf eine Beteiligung von CYP2C19 hin. Folglich werden die Plasmakonzentrationen anderer Substanzen, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, bei gleichzeitiger Einnahme von Bosentan gesenkt: Eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel kann somit erforderlich werden. Entsprechend warnt die Fachinformation vor Wechselwirkungen z.B. im Rahmen einer Antiretroviralen Therapie: *“Aufgrund der induzierenden Wirkung von Bosentan auf CYP450-Isoenzyme besteht die Möglichkeit von Interaktionen, die die Wirksamkeit der anti-retroviralen Therapie beeinträchtigen können.”* (7) Da die PAH durch eine AIDS-Erkrankung ausgelöst werden kann, ist dies von besonderer Bedeutung.

Des Weiteren ist bei Ambrisentan und Macitentan die gleichzeitige Verabreichung von Cyclosporin möglich, hingegen bei Bosentan kontraindiziert. Auch die Anwendung von Glibenclamid und Fluconazol und Rifampicin wird nicht empfohlen (7).

Der Einfluss der anderen ERA auf die Begleitmedikation ist in aller Regel als klinisch unbedeutend anzusehen (82). Die folgende Abbildung zeigt wie Bosentan bei gemeinsamer Verabreichung den Plasmaspiegel anderer Substanzen herabsetzt. Hierunter fallen unter anderem drei Substanzen, die als Kombinationspartner von Bosentan verwendet werden: Sildenafil, Tadalafil und Riociguat.

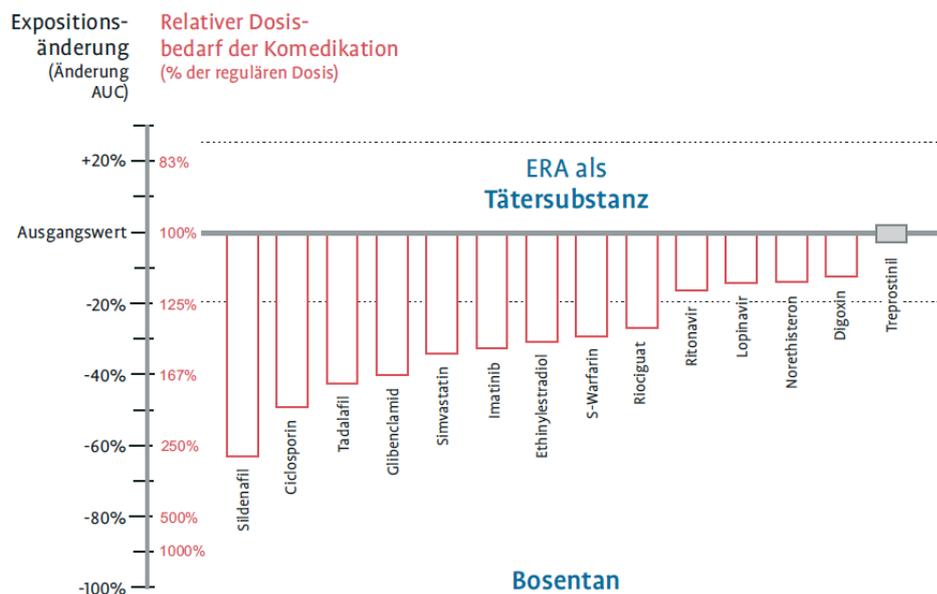


Abbildung 6: Einfluss von Bosentan auf die Komedikation. Die Bioäquivalenzgrenzen sind in gestrichelten Linien dargestellt (82).

Ebenso kann die Hemmung der CYP-Isoenzyme zu einer unerwünschten *Erhöhung* der Bosentan-Spiegel führen. Dies ist z.B. bei Ciclosporin und Ketoconazol der Fall:

⁸² Haefeli WE. Arzneimittel-Interaktionen in der pulmonal arteriellen Hypertonie : Mechanismen, Ausmaß und Prävention: Ligatur - Verlag für Klinik und Praxis (Verlag) 2015 2015.

Mit den für die PAH wichtigen ERA-Kombinationspartnern Sildenafil und Tadalafil ergeben sich klinische relevante Auswirkungen in Kombination mit Bosentan: Die Sildenafil-Spiegel sinken nach Bosentan-Einnahme um über 50% ab. Dies kann zu einer eingeschränkten Wirksamkeit der Kombinationstherapie führen:

Verabreichung von Ambrisentan und Bosentan bei stabilen PAH Patienten, die auf Sildenafil eingestellt waren

In dieser Pharmakokinetik/Pharmakodynamik- (PK/PD) Studie wurde bei klinisch stabilen erwachsenen PAH-Patienten untersucht, wie sich die Plasmaspiegel von Sildenafil bei einer Verabreichung von entweder Ambrisentan oder Bosentan verhalten (⁸³). Dies ist die einzige PK/PD-Studie, in der die beiden ERA gemeinsam an PAH-Patienten in einem einheitlichen Untersuchungsaufbau direkt verglichen wurden. Alle sieben Patienten erhielten sowohl Ambrisentan plus Sildenafil als auch Bosentan plus Sildenafil, jeweils getrennt durch eine kurze Auswaschphase. Alle Patienten erhielten Bosentan (125 mg) bzw. Ambrisentan (10 mg) für jeweils 4 bis 5 Wochen.

Ergebnisse: Die Sildenafil-Plasmakonzentrationen lagen unter der Ambrisentan-Therapie signifikant höher als unter Bosentan (AUC: 396,8 ng x h/ml vs. 165,8 ng x h/ml; p =0,018). Dies zeigt die folgende Abbildung aus der Originalpublikation

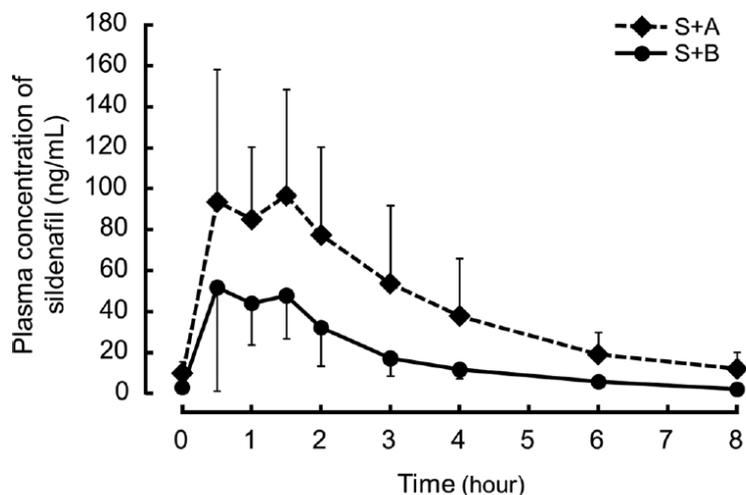


Figure 2 Sildenafil concentration–time curves of the two coadministration therapies. The solid line shows the sildenafil concentration when coadministered with bosentan (S+B), and the dotted line shows the sildenafil concentration when coadministered with ambrisentan (S+A). Values are expressed as mean ± SD.

Abbildung 7: Sildenafil Konzentration-Zeitkurven der zwei co-administrierten Therapien

⁸³ Hakamata A; Odagiri K; Miyakawa S; Irisawa H; Takeuchi K; Inui N, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Sildenafil with Bosentan and Ambrisentan in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical and translational science*. 2016; 9(1): 29-35.

Tabelle 7: Weitere pharmakokinetische Parameter zeigten deutliche, teils signifikante Unterschiede:

Table 2 Difference in pharmacokinetic parameters of sildenafil between the two combination therapies

	S+B	S+A	P value
t _{max} (h)	0.5 (0.50–1.50)	1.0 (0.5–2.0)	0.336
C _{max} (ng/mL)	58.3 (56.4–85.4)	120.2 (95.6–181.1)	0.018
AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	165.8 (113.3–190.8)	396.8 (200.8–517.8)	0.018
CL/F (L/h/kg)	120.6 (104.8–176.6)	50.4 (38.6–99.6)	0.018

Data are expressed as the median (interquartile range). S+B, coadministration of sildenafil with bosentan; S+A, coadministration of sildenafil with ambrisentan; t_{max}, time to maximum plasma concentration; C_{max}, maximum plasma concentration; AUC₀₋₈, area under the plasma concentration-time curve from 0 to 8 hours; CL/F, oral clearance.

Die möglichen Veränderungen der Plasmaspiegel (AUC) von PDE5-Inhibitoren durch Bosentan oder Ambrisentan sind in mehreren PK/PD Studien an Probanden sowie auch in einer klinischen Studie bei PAH-Patienten gezielt gemessen worden. Wrishko et al. ⁽⁸⁴⁾ fanden bei der gemeinsamen Verabreichung von Bosentan und Tadalafil durchschnittliche AUC-Absenkungen von 41,5% bei Tadalafil. Wurden Ambrisentan und Tadalafil gemeinsam verabreicht ⁽⁸⁵⁾, ergab sich bei Tadalafil eine Abweichung von lediglich +0,2%. Ambrisentan und Sildenafil ergab eine Absenkung von 1,3% der Sildenafil-Spiegel ⁽⁸⁶⁾. Bosentan gemeinsam mit Sildenafil führte in der oben beschriebenen Kombinationsstudie zu einer Absenkung der Sildenafil-Spiegel um 73% ⁽⁸⁷⁾.

Eindeutige Hinweise auf einen ungünstigen Verlauf der Plasmaspiegel von PDE5-Inhibitoren in Kombination mit Bosentan zeigen darüber hinaus die Arbeiten von Paul et al. ⁽⁸⁸⁾ sowie Grünig et al. ⁽⁸⁹⁾.

Ambrisentan kann mit oralen Kontrazeptiva kombiniert gegeben werden, ohne dass mit klinisch relevanten Veränderungen Plasmaspiegel der einzelnen Komponenten der oralen Kontrazeptiva zu rechnen ist. Dies trifft auf Bosentan nicht zu, darum sind hierbei weitere Maßnahmen gegen die Konzeption nötig. Dies ist umso bedeutender, da eine Schwangerschaft aufgrund der Teratogenität der Substanzen nicht mit einer PAH-Therapie vereinbar ist (5,7,8).

⁸⁴ Wrishko RE; Dingemans J; Yu A; Darstein C; Phillips DL; Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 48(5): 610-8.

⁸⁵ Spence R; Mandagere A; Harrison B; Dufton C; Boinpally R. No clinically relevant pharmacokinetic and safety interactions of ambrisentan in combination with tadalafil in healthy volunteers. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2009; 98(12): 4962-74.

⁸⁶ Spence R; Mandagere A; Dufton C; Venitz J. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 48(12): 1451-9.

⁸⁷ Vizza CD; Jansa P; Teal S; Dombi T; Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC cardiovascular disorders*. 2017; 17(1): 239

⁸⁸ Paul GA; Gibbs JSR; Boobis AR; Abbas A; Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *British journal of clinical pharmacology*. 2005; 60(1): 107-12

⁸⁹ Grünig E; Ohnesorge J; Benjamin N; Burhenne J; Enderle Y; Egenlauf B, et al. Plasma drug concentrations in patients with pulmonary arterial hypertension on combination treatment. *Respiration*. 2017; 94(1): 26-37

Ambrisentan wird im Gegensatz zu Bosentan primär durch Glukuronidierung und Oxidation abgebaut und anschließend in die Galle ausgeschieden. Untersuchungen an gesunden Probanden geben Hinweise, dass Ambrisentan das CYP3A4-Isoenzym nicht induziert (5).

Autoinduktion

Ambrisentan hat keine autoinduktiven Eigenschaften. Da Bosentan als einziger ERA auch ein Autoinduktor ist, sinken in den ersten Wochen nach der Ersteinnahme die Plasmakonzentrationen, was durch die üblicherweise zu erfolgende Dosisverdopplung kompensiert werden muss (82). Bei der Dosissteigerung von Bosentan von 62,5 mg auf 125 mg zu Beginn der Dauertherapie handelt es sich also *nicht* um eine klinische Dosissteigerung mit dem Ziel höherer Wirksamkeit, sondern um einen wegen Autoinduktion nötig werdenden kompensatorischen Ausgleich für abfallende Plasmaspiegel. Dies steht im Gegensatz zu beiden Dosen von Ambrisentan (5 mg und 10 mg) die beide voll klinisch wirksam sind (⁹⁰). Ambrisentan 10 mg kann zur Steigerung der Wirksamkeit eingesetzt werden, wenn zuvor sichergestellt ist, dass Ambrisentan 5 mg gut vertragen wurde (5).

Bewertung (Einschränkung von Therapiemöglichkeiten):

Hinsichtlich der Einschränkung von Therapiemöglichkeiten aufgrund einer unterschiedlichen Verstoffwechslung der Wirkstoffe und sich daraus ergebender Interaktionspotentiale bei der Kombination mit anderen Wirkstoffen ist Folgendes festzustellen:

Die Firma GSK verweist darauf, dass für Bosentan aufgrund der induzierenden Wirkung auf CYP450-Isoenzyme die Möglichkeit von Interaktionen besteht, die die Wirksamkeit der anti-retroviralen Therapie beeinträchtigen können, die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin kontraindiziert und auch die gleichzeitige Anwendung von Glibenclamid und Fluconazol und Rifampicin nicht empfohlen wird. Allerdings finden sich auch für Macitentan im Abschnitt 4.4 der Fachinformation Hinweise, dass die Kombination von Macitentan mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin) vermieden werden sollte und die gleichzeitige Gabe von Macitentan und starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Saquinavir) nur mit Vorsicht durchgeführt sollte. Zwar ist nach den Angaben in der Fachinformation von Ambrisentan 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.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat zu verordnen. Dabei sind auch mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu berücksichtigen und in der therapeutischen Entscheidung auch im Hinblick auf ggf. notwendige Anpassungen der Dosierung zu berücksichtigen. 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.).

⁹⁰ Galiè N; Olschewski H; Oudiz RJ; Torres F; Frost A; Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117(23): 3010-9.

Die Firma **Actelion** verweist auf mögliche Einschränkungen der Therapiemöglichkeiten bei der vorgeschlagenen Festbetragsgruppenbildung, da durch die geplante Festbetragsgruppenbildung Therapieeinschränkungen sowohl für Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie als auch für Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie zu erwarten (CTEPH) sind.

Therapieeinschränkungen in der Indikation PAH

Bei der Eingruppierung von Macitentan in eine Festbetragsgruppe mit Bosentan und Ambrisentan könnten therapeutische Einschränkungen entstehen, da Macitentan gegenüber Bosentan und Ambrisentan eine therapeutische Verbesserung darstellt. Zudem scheint der G-BA anzuerkennen – ausgedrückt durch seine Auswahl der zVT für Macitentan –, dass die drei unterschiedlichen ERAs eben gerade keine therapeutischen Alternativen zueinander darstellen^[91]. Weiterhin handelt es sich bei der PAH um eine Sammelbezeichnung von mindestens acht separaten Erkrankungen bzw. Unterformen [39]. Ein Vergleich der Indikationsgebiete von Macitentan, Bosentan und Ambrisentan zeigt, dass sich die Indikationen der drei Wirkstoffe auf unterschiedliche Patientengruppen beziehen. Behandelnde Ärzte müssen somit regelmäßig die für den individuellen PAH-Patienten medizinisch notwendige Versorgungsalternative innerhalb der drei Wirkstoffe auswählen. Entscheidungsgrundlage sind hier neben den konkretisierten Formulierungen der Fachinformationen (Abschnitt 4.1 der Fachinformation) insbesondere auch Ergebnisse von RCTs in den jeweiligen Patientengruppen (Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Einbeziehung von Macitentan in die Festbetragsgruppe hätte somit Auswirkungen auf solche besonderen Patientenkollektive, beispielsweise für Patienten mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern und für Patienten mit PoPH. Für diese könnten medizinisch notwendige Versorgungsalternativen nicht mehr zur Verfügung stehen.

Therapeutische Einschränkungen aufgrund der therapeutischen Verbesserung von Macitentan gegenüber Bosentan und Ambrisentan

Wie dargelegt, ist Macitentan für Patienten mit PAH eine therapeutische Verbesserung i. S. v. § 35 Abs. 1b SGB V im Vergleich zu Bosentan und Ambrisentan. Eine Behandlung mit einem anderen Arzneimittel ist für die meisten Patienten daher bereits aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots nach § 12 Abs. 1 SGB V ausgeschlossen und damit unzumutbar. Als zweckmäßig im Sinne des allgemeinen Wirtschaftlichkeitsgebots aus § 12 Abs. 1 SGB V gilt eine Therapie dann, wenn sie effektiv und damit aus einer ex-ante-Betrachtung objektiv medizinisch geeignet ist, das therapeutische oder diagnostische Ziel im konkreten Behandlungsfall zu erreichen (vgl. Becker/Kingreen/Scholz, SGB V § 12 Rn. 8). Dieser allgemeinen Definition der Zweckmäßigkeit folgend, hat der G-BA in Kap. 4 § 12 Abs. 1 Satz 1 VerfO G-BA festgelegt, dass ein zu bewertendes Arzneimittel unzumutbar ist, wenn die mit ihm verglichenen Arzneimittel oder Behandlungsformen einen therapierelevanten höheren Nutzen haben und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig dem zu bewertenden Arzneimittel vorzuziehen sind.

Die für deutsche Kardiologen und Pulmologen relevante Leitlinie der Kölner Konsensus Konferenz 2016 [33], hat festgestellt, dass Bosentan aufgrund aller verfügbarer Daten heute nicht mehr als ERA der ersten Wahl für Patienten mit neudiagnostizierter PAH gilt.

Macitentan besitzt therapeutische Stärken, die ausführlich dargelegt wurden. Für Macitentan wurde, anders als für Bosentan, die Langzeitwirksamkeit nachgewiesen und aufgrund dessen ist Macitentan – im Gegensatz zu Bosentan und Ambrisentan – auch explizit zur Langzeitbehandlung der PAH zugelassen. Bei einer chronischen Erkrankung ist die Langzeitbehandlung

⁹¹ 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 [Zugriff: 11.10.2018]. 2017.

das vorrangige Therapieziel. Die PAH-Therapie mit Macitentan ist zudem mit weniger Nebenwirkungen verbunden als eine Therapie mit Ambrisentan und insbesondere Bosentan. Weiterhin zeigt Macitentan deutlich weniger Arzneimittelwechselwirkungen als Bosentan, sodass Macitentan bei Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigen oder weitere Komedikationen erhalten, gegenüber Bosentan deutlich überlegen ist. Die Bildung einer Festbetragsgruppe könnte somit dazu führen, dass ein Großteil der PAH-Patienten nicht die für sie geeignete Therapie erhält.

Anerkennung durch den G-BA: Macitentan, Bosentan und Ambrisentan keine therapeutischen Alternativen

Durch die Festlegung der zVT im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Macitentan in der PAH macht der GBA deutlich, dass Bosentan, Ambrisentan und Macitentan für viele Patienten keine gleichrangigen therapeutischen Alternativen darstellen:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan [...] ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“. Dies bedeutet laut G-BA, „dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.“ [92]

Actelion ist bewusst, dass das Merkmal der Gewährleistung ausreichender Therapiealternativen i. S. d. § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V nicht bedeutet, dass die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe frei gegeneinander austauschbar sind. Andererseits soll der Festbetrag aber gewährleisten, dass alle medizinisch notwendigen Verordnungsalternativen für alle relevanten Patientenpopulationen zur Verfügung stehen. Nur wenn es um absolute Einzelfälle geht, muss dies nicht der Festbetrag abbilden, sondern diesen Versorgungsbedürfnissen kann dann durch den Rechtsanspruch auf eine festbetragsfreie Versorgung Rechnung getragen werden. Im Bereich der PAH-Therapie geht es aber gerade darum, dass die sehr vulnerable Patientengruppe wegen der Schwere und Progredienz ihrer Erkrankung Therapiealternativen benötigen oder bestimmte therapeutische Alternativen aufgrund des Nebenwirkungsprofils oder wegen eines Wirkversagens nicht in Betracht kommen. Deshalb gibt es relevante Patientengruppen, die nur mit Macitentan ausreichend behandelt werden können. Beispielfhaft zu nennen sind Patienten, die eine PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern haben; Patienten, die leberverträgliche PAH-Therapien benötigen oder Patienten die eine Kombinationstherapie mit PDE-5(-I) benötigen. Darüber hinaus wird für Macitentan eine Zulassung für Patienten mit CTEPH erwartet. Die Versorgungsbedürfnisse dieser Patientenpopulationen können bei der Bildung der Festbetragsgruppe nicht außer Betracht bleiben, weil es sich dabei um relevante Populationen handelt.

Könnten alle PAH-Patienten mit dem einen Wirkstoff genauso gut wie mit dem anderen behandelt werden, so hätte der G-BA eine zVT formulieren müssen, in welcher er explizit verschiedene Arzneimittel mit einer ODER-Verknüpfung als Therapiealternativen genannt hätte. Durch die Formulierung „patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes“ wird dagegen deutlich, dass der Arzt selbst eine Entscheidung der bestmöglichen Therapie auf individueller Patientenebene durch Auswahl zwischen einzelnen Wirkstoffen, oder auch als Kombinationstherapie treffen muss.

Wäre also einer der Wirkstoffe Macitentan, Ambrisentan oder Bosentan in Zukunft nicht mehr erhältlich, würden die Therapieoptionen für den Arzt eingeschränkt. Dieser könnte nicht mehr

⁹² 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 [Zugriff: 11.10.2018]. 2017.

patientenindividuell entscheiden, weil eine oder mehrere medizinisch notwendige Versorgungsalternativen nicht zur Verfügung ständen.

Therapieeinschränkungen für Patienten mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern

Einzig Macitentan besitzt eine Zulassung für die Behandlung der PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation). Diese Zulassung fehlt bei Ambrisentan ganz und ist bei Bosentan auf Patienten mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie beschränkt.

Die Bildung einer Festbetragsgruppe, könnte daher dazu führen, dass Patienten mit Herzfehlern nicht die für ihre spezielle Indikation in Studien geprüfte und zugelassene Therapie erhalten.

Therapieeinschränkungen für Patienten mit portopulmonaler Hypertonie (PoPH)

Therapieeinschränkungen für Patienten mit PoPH sind nicht ausgeschlossen. Derzeit beantragt Actelion bei der EMA für Macitentan die Aufnahme der Daten der PORTICO-Studie, einer RCT, die die Effekte von Macitentan gegenüber Placebo in Patienten mit PoPH untersuchte, in den Abschnitt 5.1 der Fachinformation. Die Aufnahme wird im 3. Quartal 2019 erwartet.

Bei der PoPH handelt es sich um eine spezielle Unterform der PAH. In allen bisherigen klinischen Studien mit ERAs in der Indikation PAH wurden Patienten mit der Indikation PoPH ausgeschlossen. Einzig für Macitentan konnte die Wirksamkeit und Sicherheit in der Indikation PoPH in einer randomisierten, kontrollierten Studie nachgewiesen werden [93]. Darüber hinaus liegen auch für andere in der PAH-zugelassenen Arzneimittel keine Daten für die Anwendung bei PoPH-Patienten vor.

Für Patienten mit der Indikation PoPH ist der Nachweis der Leberverträglichkeit, von besonderer Bedeutung, da bei ihnen die PAH in Verbindung mit portaler Hypertension, d. h. eines erhöhten Blutdrucks der Pfortader der Leber, auftritt. Häufige Gründe für eine portale Hypertension sind bestehende pathologische Leberveränderungen wie die alkoholische Leberzirrhose und die Leberzirrhose infolge von Hepatitis C. Wirkstoffe mit bekannter Lebertoxizität wie Bosentan erscheinen somit in dieser Indikation potentiell problematisch. Die Sicherheitsdaten von Macitentan in der PORTICO-Studie bestätigten das bekannte Sicherheitsprofil von Macitentan und insbesondere das Fehlen von Auswirkungen auf die Leberfunktion. So trat lediglich bei einem von 43 Patienten in der Macitentan-Gruppe eine Erhöhung der Leberwerte auf und Macitentan besaß keinen Einfluss auf den mittleren hepatischen venösen Druckunterschied [93].

Festzuhalten bleibt, dass Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit aus kontrollierten Studien in der Indikation PoPH bei Bosentan und Ambrisentan fehlen. Deshalb stellt in dieser Therapie-situation Macitentan eine Therapieoption dar, die gegenüber Bosentan und Ambrisentan regelhaft durch die Behandler vorgezogen werden würde.

Die Bildung einer Festbetragsgruppe, könnte dazu führen, dass PoPH-Patienten nicht die für ihre Indikation in Studien geprüfte Therapie und nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gebotene Therapie erhalten.

⁹³ Sitbon, O., Bosch, J., Cottreel, E., De Groote, P., Hoeper, M. et al. Efficacy and safety of macitentan in portopulmonary hypertension: The PORTICO trial. European Respiratory Society International Congress 2018. Paris, Frankreich. 2018.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung berichtet Actelion, dass eine Publikation der PORTICO-Studie voraussichtlich zeitnah erfolgen wird. Das beim Verlag eingereichte Manuskript der Publikation wird dem G-BA im Nachgang der mündlichen Anhörung zur Verfügung gestellt [94].

Therapieeinschränkungen in der Indikation chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Auf Basis der MERIT-1-Studie beantragt Actelion derzeit für Macitentan eine Indikationserweiterung für Patienten mit einer inoperablen CTEPH [95]. Der Zulassungsantrag wurde am 28.08.2018 bei der EMA eingereicht und am 15.09.2018 ohne weitere Fragen von der EMA akzeptiert und validiert [96]. Die finale Opinion CHMP der EMA wird für das 2. Quartal 2019 erwartet. Ebenfalls wurde ein Zulassungsantrag Ende April 2018 bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) eingereicht und eine Zulassung wird in den USA spätestens im März 2019 erwartet. Macitentan ist in Brasilien bereits in der Indikation CTEPH zugelassen [97].

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Macitentan in der Indikation CTEPH hat bereits am 11.07.2018 ein Beratungsgespräch beim G-BA stattgefunden [98].

Die CTEPH gehört nach Klassifikation der WHO zur Gruppe 4 der pulmonalen Hypertonie; es handelt sich somit um eine von der PAH (Gruppe 1) unabhängige Form der pulmonalen Hypertonie [99]. Die Wirkstoffe Ambrisentan und Bosentan sind für die Behandlung von Patienten mit CTEPH nicht zugelassen [23, 25]. Studien, die mit Bosentan und Ambrisentan in der Indikation CTEPH durchgeführt wurden und auf eine Indikationserweiterung angelegt waren, zeigten keinen umfassenden klinischen Nutzen (Bosentan: BENEFIT-Studie [37]) oder wurden abgebrochen (Ambrisentan: AMBER-1-Studie [38, 39]). Macitentan hat hingegen in der MERIT-1-Studie signifikante und klinisch relevante Verbesserungen sowohl des primären Endpunktes PVR als auch des sekundären Endpunktes 6-MWD erreicht. Insbesondere mit dem Endpunkt 6-MWD wurde eine patientenrelevante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei therapie-naiven und vorbehandelten CTEPH-Patienten nachgewiesen.

Mit Erteilen der Zulassung in der Indikation CTEPH ist Opsumit® das einzige Fertigarzneimittel der Festbetragsgruppe in dieser Indikation. CTEPH ist dann ein singuläres Anwendungsgebiet i. S. v. Kap.4 § 24 Abs. 2 Satz 4 VerfO G-BA. Eine Herausnahme von Macitentan aus der geplanten Festbetragsgruppe muss daher erfolgen. Actelion ist der Auffassung, dass es bei der Prüfung der Einschränkung von Therapiealternativen i. S. v. § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V auf Verordnungsalternativen innerhalb des Festbetrages abgestellt werden kann, denn im Rahmen der Prüfung der Kriterien § 35 Abs. 1 und Abs. 1b SGB V geht es um die Frage, ob

⁹⁴ Sitbon et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PORTICO study. Submitted.

⁹⁵ Ghofrani, H. A., Simonneau, G., D'Armini, A. M., Fedullo, P., Howard, L. S. et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet. Respiratory medicine* 2017; 5(10): 785-794.

⁹⁶ European Medicines Agency (EMA). Zeitplan für das Zulassungsverfahren zur Indikationserweiterung Macitentan / CTEPH. 2018.

⁹⁷ Diário Oficial da União (DOU) Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil 2018.

⁹⁸ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-097 - Macitentan zur Behandlung der thromboembolischen pulmonalen Hypertonie. 2018.

⁹⁹ Kovacs, G., Dumitrescu, D., Barner, A., Greiner, S., Grünig, E. et al. Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2016; 141(S 01): S10-s18.

wesentliche Differenzierungsmerkmale zwischen den in die Festbetragsgruppe einzubeziehenden Wirkstoffen bzw. Arzneimitteln bestehen, die aus Gründen sachgerechter Differenzierung eine gemeinsame Einstufung nicht zulassen.

Darüber hinaus steht zur medikamentösen Behandlung inoperabler CTEPH-Patienten nur ein weiterer Wirkstoff, Riociguat, Verfügung. Die Anwendung von Riociguat ist allerdings in verschiedenen Punkten, welche unten weiter ausgeführt werden, eingeschränkt, sodass seine Anwendung für der CTEPH-Patienten nicht infrage kommt oder nicht zielführend ist [100]. Weiterhin werden medikamentöse Kombinationstherapien in der CTEPH benötigt [101]. Für eine Kombinationstherapie in der CTEPH stände zusätzlich zu Riociguat nur Macitentan zur Verfügung, wobei bislang nur Macitentan in der MERIT-1-Studie seine Wirksamkeit und Sicherheit in Kombinationstherapie gezeigt hat.

Durch eine Einbeziehung von Macitentan in die Festbetragsgruppe wäre nicht mehr gewährleistet, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt würden. Insbesondere könnte für Patienten, die für Riociguat nicht infrage kommen oder eine Kombinationstherapie benötigen, die medizinisch notwendige Versorgungsalternative nicht mehr zur Verfügung stehen.

Die Bedeutung von Macitentan als Versorgungsalternative folgt aus den therapeutischen Einschränkungen der Behandlung mit Riociguat:

- Riociguat besitzt eine deutliche Neigung zu Arzneimittelwechselwirkungen und ist bei gleichzeitiger Anwendung mit bestimmten häufig verwendeten Wirkstoffen wie PDE-5(-I) (ca. 15 % der CTEPH-Patienten) oder Nitraten kontraindiziert [100].
- Bei Rauchern (> 30 % der CTEPH-Patienten [102]) erreicht Riociguat niedrigere Plasmakonzentrationen als bei Nichtrauchern [100], sodass die US-amerikanische Fachinformation beinhaltet, dass die Dosis bei Rauchern unter Umständen über die maximal empfohlene Dosis erhöht werden muss, um effektive Konzentrationen zu erreichen [103]. Hierzu existieren allerdings keine Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten. Die deutschen Fachinformationen hingegen empfehlen lediglich mit dem Rauchen aufzuhören [100].
- Riociguat verursacht verschiedene Nebenwirkungen [100]. Daten aus klinischen Studien zeigen, dass 5 bis 8 % der Patienten unter Behandlung mit Riociguat die Therapie wegen des Auftretens von unerwünschten Ereignissen abbrechen [104, 105].
- Männer sind von schwerwiegenden Nebenwirkungen besonders betroffen – die Chance des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei ihnen bei

¹⁰⁰ MSD Sharp & Dohme GmbH. Adempas® 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation [online]. Stand: 03.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.10.2018]. 2018.

¹⁰¹ Wilkens, H., Konstantinides, S., Lang, I., Bunck, A. C., Gerges, M. et al. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2016; 141(S 01): S62-s69.

¹⁰² Delcroix, M., Lang, I., Pepke-Zaba, J., Jansa, P., D'Armini, A. M. et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. Circulation 2016; 133(9): 859-71.

¹⁰³ Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. ADEMPAS (riociguat) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2013 [online]. Stand: 01.2017. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204819s006lbl.pdf [Zugriff: 11.10.2018]. 2017.

¹⁰⁴ McLaughlin, V. V., Jansa, P., Nielsen-Kudsk, J. E., Halank, M., Simonneau, G. et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. BMC Pulmonary Medicine 2017; 17(1): 216.

¹⁰⁵ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review Clinical Review Report: Riociguat [online]. Stand: 07.2015. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0353_Adempas_CL_Report_e.pdf [Zugriff: 11.10.2018]. 2015.

einer Behandlung mit Riociguat gegenüber Placebo in der CHEST-1-Studie mehr als 10-fach erhöht (Odds Ratio (OR) [95 % KI] = 12,38 [1,55; 98,67]) [¹⁰⁶, ¹⁰⁷].

- Besonders erwähnenswert ist die Tendenz von Riociguat die Blutungsneigung zu erhöhen – dies betrifft CTEPH-Patienten besonders, da diese mehrheitlich (95 %) mit Antikoagulanzen behandelt werden und ohnehin eine erhöhte Blutungsneigung aufweisen. Dies wird durch Riociguat verstärkt [100].
- Das Dosierschema von Riociguat ist kompliziert [100]: Erstens muss die Dosis von Riociguat unter strenger ärztlicher Kontrolle individuell über mehrere Schritte auftitriert werden (empfohlene Dauer der Titrationsphase von 8 Wochen), was mit dem Auftreten von Nebenwirkungen in Verbindung gebracht wurde [¹⁰⁸]. Weiterhin kann unter Umständen nicht bei jedem Patienten die Zieldosis von dreimal täglich 2,5 mg erreicht werden, was eine Unsicherheit hinsichtlich des therapeutischen Effektes birgt. Zweitens muss Riociguat generell dreimal täglich eingenommen werden [100]. Dies kann zu geringer Patientenadhärenz und zu Therapieabbrüchen beitragen [¹⁰⁹, ¹¹⁰].

Folglich gibt es eine Reihe von CTEPH-Patienten, für die derzeit keine adäquate Therapie zur Verfügung steht. Macitentan wird die einzige Versorgungsalternative zur Behandlung dieser Patienten darstellen.

Die Firma Actelion zieht folgendes Zwischenfazit: Durch die geplante Bildung der Festbetragsgruppe der ERAs kommt es zu Therapieeinschränkungen i. S. v. § 35 Abs.1 Satz 5 Hs. 1 SGB V.

Schon aufgrund der therapeutischen Verbesserung von Macitentan gegenüber Bosentan und Ambrisentan in der Indikation PAH würde die Nichtverfügbarkeit von Macitentan für viele Patienten eine relevante Therapieeinschränkung bedeuten. Zudem hat der G-BA selbst anerkannt, dass die Wirkstoffe Macitentan, Bosentan und Ambrisentan keine therapeutischen Alternativen darstellen. Gleichfalls kann es zu Therapieeinschränkungen für Patienten mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern kommen, für welche Macitentan explizit zugelassen ist. Patienten mit PoPH wird ebenfalls der Zugang zu einer alternativlosen Therapie erschwert. Nicht unberücksichtigt darf zudem die Indikationserweiterung von Macitentan im Bereich der Indikation CTEPH bleiben, welche ein singuläres Anwendungsgebiet darstellen wird, da weder Bosentan noch Ambrisentan für diese Indikation zugelassen sind.

Bewertung (Therapieeinschränkungen PAH, PoPH, CTEPH):

In Bezug auf die Ausführungen der Firma Actelion, dass schon aufgrund der therapeutischen Verbesserung von Macitentan gegenüber Bosentan und Ambrisentan in der Indikation PAH

¹⁰⁶ Ghofrani, H. A., D'Armini, A. M., Grimminger, F., Hoeper, M. M., Jansa, P. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 2013; 369(4): 319-29.

¹⁰⁷ Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Riociguat (Adempas®) - Modul 4A [online]. Stand: 04.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-491/2014-04-24_Modul4A_Riociguat.pdf [Zugriff: 11.10.2018]. 2014.

¹⁰⁸ Gall, H., Vachery, J. L., Tanabe, N., Halank, M., Orozco-Levi, M. et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung* 2018; 196(3): 305-312.

¹⁰⁹ Ingersoll, K. S., Cohen, J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *Journal of behavioral medicine* 2008; 31(3): 213-224.

¹¹⁰ Ivarsson, B., Hesselstrand, R., Radegran, G., Kjellstrom, B. Adherence and medication belief in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A nationwide population-based cohort survey. *The clinical respiratory journal* 2018; 12(6): 2029-2035.

die Nichtverfügbarkeit von Macitentan für viele Patienten eine relevante Therapieeinschränkung bedeuten würde, ist festzustellen, dass weder im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Macitentan in der Indikation PAH ein Zusatznutzen gezeigt werden konnte, noch die ergänzend vorgebrachten Argumente und Unterlagen geeignet sind eine therapeutische Verbesserung von Macitentan im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung zu belegen.

Es ist richtig, dass der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt hat, welche auch die ERAs Ambrisentan und Bosentan miteingeschlossen hat. Dies spricht aber nicht gegen eine gemeinsame Festbetragsgruppenbildung der ERAs Ambrisentan, Bosentan und Macitentan nach den Regeln der Festbetragsgruppenbildung, wonach es auf eine pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkung ankommt, wenn die Wirkstoffe für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete zugelassen sind. Dabei bedeutet Vergleichbarkeit weder Austauschbarkeit noch Identität. Vielmehr soll ein übergreifender gemeinsamer Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe hergestellt werden (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – B 1 KR 10/10 R, Rn. 48). 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 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 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.

Für die **DGK** besteht die Möglichkeit, dass sich die Hersteller von Ambrisentan und Macitentan im Falle einer Festpreisregelung entscheiden, diese Substanzen vom deutschen Markt zu nehmen. Aufgrund der oben beschriebenen Bedeutung von Ambrisentan und Macitentan und der Unterlegenheit von Bosentan gegenüber diesen beiden ERA würde eine solche Entscheidung die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit PAH in Deutschland erheblich verschlechtern, so dass die Krankenversorgung von betroffenen Patienten mit PAH gerade im Kontext von Kombinationstherapien empfindlich verschlechtert wäre. Dies beträfe sowohl die Patientensicherheit als auch die Wirksamkeit. Dies betrachtet die DGK mit großer Sorge und regt an, dass der G-BA das Gespräch mit diesen Herstellern sucht, um zu einer für alle Parteien tragfähigen Lösung zu kommen, die – im Sinne der Patienten – verhindert, dass diese wertvollen Therapien zukünftig nicht mehr zur Verfügung stehen könnten.

Bewertung (drohende Marktrücknahme):

Das primäre gesetzgeberische Ziel zur Bildung von Festbetragsgruppen und Festsetzung von Festbeträgen besteht darin, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Dabei sind Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Der Gemeinsame Bundesausschuss erachtet die Festbetragsgruppenbildung als Instrument, insbesondere zur weitergehenden Förderung des Wettbewerbs zum jetzigen Zeitpunkt als sachangemessen.

Nach § 35 Abs. 5 SGB V sind die Festbeträge so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl ist dabei soweit wie möglich sicherzustellen. Mindestens ein Fünftel aller Verordnungen und mindestens ein Fünftel aller Packungen müssen zum Festbetrag verfügbar sein; zugleich darf die Summe der jeweiligen Vmhundertsätze der Verordnungen und Packungen, die nicht zum Festbetrag erhältlich sind, den Wert von 160 nicht überschreiten.

Die Firma **GSK** verweist auf den fehlenden therapeutischen Nutzen von Bosentan in der für die PAH wichtigen Kombinationstherapie.

Klinische Wirksamkeit: Kombinationstherapie von ERA mit anderen Substanzen

Kombinationstherapien werden aktuell in Deutschland als erste Wahl bei der Behandlung von "klassischen PAH-Patienten ohne Komorbiditäten" betrachtet ⁽¹¹¹⁾. Die ERS/ESC Leitlinien zur PAH 2015 empfehlen die Kombinationsanwendung von Ambrisentan und Tadalafil als einzige mit einer 1B Klassifikation. Für Bosentan-Kombinationen hingegen kann in der FC II keine Empfehlung gegeben werden, in der FCIII nur eine IIa C ⁽¹¹²⁾.

¹¹¹ Hoepfer MM; Apitz C; Grünig E; Halank M; Ewert R; Kaemmerer H, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. International journal of cardiology. 2018.

¹¹² Galiè N; Barberà JA; Frost AE; Ghofrani H-A; Hoepfer MM; McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine. 2015; 373(9): 834-44.

Table 20 Recommendations for efficacy of initial drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C	247
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	198, 245
Other ERA or PDE-5i + s.c. treprostinil			IIb	C	IIb	C	-
Other ERA or PDE-5i + other i.v. prostacyclin analogues			IIb	C	IIb	C	-

ERA = endothelin receptor antagonist; i.v. = intravenous; PDE-5i = phosphodiesterase type 5 inhibitor; RCT = randomized controlled trial; s.c. = subcutaneous; WHO-FC = World Health Organization functional class.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.
^dTime to clinical failure as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality (prospectively defined).

Abbildung 8: ESC/ERS Guidelines zur PAH: Ambrisentan + Tadalafil besitzt mit der 1B den höchsten Empfehlungsgrad in der initialen Kombinationstherapie, WHO-FC II und III.

Das folgende Kapitel zeigt, dass die ERA bei der Behandlung der PAH *nicht* beliebig als Kombinationspartner mit der Aussicht auf bessere klinische Wirksamkeit eingesetzt werden können und somit nicht vergleichbar sind. Denn gegen eine leitliniengerechte initiale Kombinationstherapie mit Bosentan und einem PDE5I sprechen alle derzeit verfügbaren Kombinationsstudien mit diesen Substanzen. Sie verfehlten alle ihr primäres Studienziel: Neben einer nicht nachweisbaren Wirksamkeitssteigerung ergaben sich darüber hinaus starke Hinweise auf klinisch relevante Wechselwirkungen mit dem jeweiligen Kombinationspartner und eine deutlich erhöhte Lebertoxizität durch Bosentan.

Die aktuellen Richtlinien favorisieren ERA/PDE5-I Kombinationen als bevorzugte medikamentöse Therapie der PAH. Anhand von vier klinischen Kombinationsstudien sollen die Unterschiede zwischen den ERA Ambrisentan und Bosentan dargestellt werden:

Ambrisentan

Bei der doppelblinden, multizentrischen AMBITION-Studie (112) wurde der klinische Stellenwert einer initialen Kombinationstherapie bei neu diagnostizierten PAH-Patienten im Vergleich zur initialen Monotherapie untersucht. 500 PAH-Patienten erhielten initial entweder eine Kombinationstherapie Ambrisentan/Tadalafil (253 Patienten) oder eine Monotherapie mit Ambrisentan (126 Patienten) *oder* Tadalafil (121 Patienten). Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus: Tod oder Hospitalisierung wg. Verschlechterung der PAH, Fortschreiten der Krankheit sowie nicht zufriedenstellendes klinisches Langzeitergebnis (Time to clinical failure; TTCF). Bei diesem Endpunkt zum klinischen Therapieversagen ergab sich eine 50%ige relative Risikoreduktion (HR: 0,502; p=0,0002) im Vergleich zur gepoolten Monotherapie. Die gepoolten Monotherapien zeigten im Verhältnis zur Kombinationstherapie eine 63% relative Reduktion der Hospitalisierungen wegen Verschlechterung der PAH (HR: 0,372; p=0,0002).

Diese Reduktion der Hospitalisierungsrate wegen Verschlechterung der PAH war der Treiber des primären Endpunktes, sie trat frühzeitig auf und war nachhaltig (5).

Die Wirksamkeit der initialen Kombinationstherapie hinsichtlich des primären Endpunktes war nicht nur konsistent gegenüber den beiden Monotherapie-Gruppen sondern auch gegenüber den Faktoren Alter, Herkunft, Ätiologie (IPAH/CTD-PAH) sowie signifikant sowohl bei Patienten in WHO FC II als auch III.

Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich eine Verdopplung des Zugewinns beim 6 Minuten-Gehtest im Vergleich zur gepoolten Monotherapie nach 24 Wochen ($p < 0,0001$), eine signifikant stärkere Reduktion der NT-proBNP Spiegel nach 24 Wochen ($p < 0,0001$). Es gab zudem nach 24 Wochen signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit initialer Kombinationstherapie mit zufriedenstellendem klinischem Ansprechen ($p = 0,026$).

Die Risikostratifizierung und das Erhalten/Erreichen eines Low-risk-Status für den Patienten ist von großer Bedeutung um die bestmöglichen Langzeitergebnisse für den Patienten zu erzielen. In diesem Sinne zeigt eine aktuelle Subgruppenanalyse der AMBITION-Studie nach dem REVEAL Risk score (¹¹³), dass eine frühe initiale Kombinationstherapie mit Ambrisentan-Tadalafil nicht nur in allen Risikogruppen einen klinischen Vorteil gegenüber der Monotherapie erbrachte, sondern auch bei low-risk Patienten für den Erhalt des low-risk Status über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigen konnte. Ambrisentan ist somit der einzige ERA, der Daten zum Erhalt des low-risk Status durch initiale Kombination mit einem PDE5I nachweisen kann.

Die positiven Ergebnisse der AMBITION-Studie wurden in einer weiteren Studie mit der Kombination Ambrisentan/Tadalafil im Rahmen einer sequentiellen Zugabe von Tadalafil zu einer seit mindestens 3 Monaten bestehenden Therapie mit Ambrisentan bestätigt: Nach Woche 16 zeigte die Kombinations-Gruppe eine signifikant verbesserte Trainingsausdauer, gemessen über die 6MWD ($P < 0,05$). Zusätzlich hatten nur 8,3% der Patienten eine klinische Verschlechterung im Vergleich zu 23,4% der Patienten unter der Monotherapie ($P < 0,05$). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen (¹¹⁴).

Bosentan

Bei der **COMPASS-II-Studie** handelte es sich um eine multizentrische doppelblinde ereignisgesteuerte Studie, in der PAH-Patienten mit einer stabilen Sildenafil-Vormedikation entweder Bosentan oder Placebo im Verhältnis 1:1 hinzu erhielten (68). Der zusammengesetzte primäre Endpunkt bestand aus der Zeit bis zum ersten Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignis, definiert aus Tod jeglicher Ursache, Krankenhauseinweisung wegen PAH oder i.v. Prostanoid-Gabe, atriale Septostomie, Lungentransplantation oder Verschlechterung der PAH (Time to clinical worsening; TTCW).

In die COMPASS-II Studie wurden 334 PAH Patienten eingeschlossen, davon erhielten zusätzlich zu Sildenafil 159 Personen Bosentan und 175 ein Placebo. Die Ereignisrate betrug 42,8% bei Bosentan bzw. 51,4% bei Placebo. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,2508$; hazard ratio 0,83; 97,31% CI 0,58-1,19). Die Studiendauer betrug 5 Jahre.

Die Hinzugabe des ERA Bosentan zu einer bestehenden Therapie mit dem PDE5-I Sildenafil war der Monotherapie mit dem PDE5-i klinisch *nicht* überlegen. In der Diskussion dieses negativen Ergebnisses erwähnen die Autoren auch die bereits besprochene Wechselwirkung von Bosentan mit Sildenafil: „(...) *Coadministration of Bosentan and Sildenafil is known to reduce plasma levels of Sildenafil (...)*“.

¹¹³ Frost AE; Hoepfer MM; Barberá JA; Vachiery J-L; Blair C; Langley J, et al. Risk-stratified outcomes with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension: Application of the REVEAL risk score. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2018.

¹¹⁴ Zhuang Y; Jiang B; Gao H; Zhao W. Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. Hypertension Research. 2014; 37(6): 507.

Die Kombination von Bosentan mit Sildenafil wurde in einer weiteren Studie über einen Zeitraum von 12 Wochen bei Patienten mit IPAH und APAH-CTD getestet (87). Beachtenswert ist, dass hier das Vorgehen der COMPASS II-Studie umgekehrt wurde: auf eine seit mindestens drei Monaten bestehende Bosentan-Therapie wurden entweder Sildenafil oder ein Placebo hinzugegeben. Wiederum konnte die Kombinationsgruppe *keine* signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD; primärer Endpunkt) im Vergleich zur Gruppe mit Monotherapie erzielen. Auch bei der Verbesserung der WHO-Funktionsklasse, beim Borg Dyspnoe Index sowie dem Auftreten einer klinischen Verschlechterung (sekundäre Endpunkte) zeigten sich keinerlei Vorteile der Bosentan-Sildenafil Kombination gegenüber der alleinigen ERA-Therapie. Hier hatten auch Plasmaspiegel-Messungen stattgefunden:

In der Studienpopulation waren die Sildenafil-Spiegel um 73% gesunken und die Bosentan-Spiegel um 20% gestiegen.

Empfehlungen der PAH Guidelines

Mit der Ausnahme von Patienten, bei denen spezielle Komorbiditäten vorliegen, wird bei der oralen medikamentösen PAH generell eine initiale Kombinationstherapie empfohlen (111;112). In den aktuellen ESC/ERS-Guidelines 2015 (112) hat hierbei die Kombination von Ambrisentan mit Tadalafil als einzige ERA-Kombinationstherapie eine 1B-Empfehlung – dadurch wird diese Kombination deutlich von einer Kombination z.B. mit Bosentan abgegrenzt. Hintergrund dieser Empfehlung sind die positiven Ergebnisse der oben beschriebenen AMBITION-Studie.

Weil aber eine Monotherapie nur noch in wenigen Ausnahmefällen als Therapieoption bei PAH in Frage kommen sollte, kann Bosentan alleine nicht als Vergleich zu Ambrisentan herangezogen werden, auch in Hinblick darauf, dass Monotherapie-Patienten nach den aktuellen ESC/ERS-Leitlinien immer die Möglichkeit zu einer Therapie-Eskalation bei Krankheitsprogression haben sollen (90).

Mc Goon et al. (66) zeigten, dass Patienten, die aufgrund von erhöhten Leberwerten unter Bosentan (n=31) oder Sitaxentan (n=2) auf Ambrisentan umgestellt wurden, bei gleich bleibender Hintergrundtherapie nicht nur eine verbesserte Leberverträglichkeit unter Ambrisentan hatten: Es gab keinen Patienten mit Aminotransferase Level > 3x ULN, was zum Abbruch der Ambrisentan-Gabe geführt hätte. Lediglich ein Patient entwickelte eine vorübergehende ALT-Erhöhung > 3x ULN, was mit einer Dosisreduktion von Ambrisentan 10 mg auf 5 mg behoben werden konnte. Es wurde hierbei überraschenderweise auch eine signifikant verbesserte 6MWD beobachtet sowie ein verbesserter Borg Dyspnoe Index gemessen. Des Weiteren hatte sich nach Woche 12 bei 43% der Patienten eine Verbesserung der WHO Funktionsklasse (FC) III eingestellt, 51% verblieben in der bisherigen FC und 6% verschlechterten sich. Signifikante Verbesserungen der Lebensqualität zeigten sich bei 6 von 8 Bereichen des SF 36 health survey. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die bessere klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ambrisentan gegenüber Bosentan.

Bewertung (fehlender therapeutischen Nutzen von Bosentan in der für die PAH wichtigen Kombinationstherapie):

Die Firma GSK führt aus, dass aktuelle Leitlinien eine Kombination aus ERA und PDE5I favorisieren und geht davon aus, dass Wirkstoffe jedoch nicht beliebig als Kombinationspartner mit der Aussicht auf bessere klinische Wirksamkeit eingesetzt werden könnten und somit auch nicht vergleichbar sind, wobei vor allem auf den fehlenden Nutzen einer Kombinationstherapie mit Bosentan hingewiesen wird.

In der Studie Galiè 2015 [112] sei eine Überlegenheit der initialen Therapie mit einer Kombination aus Ambrisentan und Tadalafil gegenüber dem Einsatz jeweils der einzelnen Substanzen gezeigt worden. Weiterhin würde der Nutzen dieser Kombination durch die Studie Zhung 2014 [114] bestätigt.

Auch die ESC/ERS-Leitlinie [40], auf die auch in der Publikation der Kölner Konsensus-Konferenz Bezug genommen wird [111], greife dies unter Verweis auf die Studie Galiè 2015 [112] auf und habe hinsichtlich der Kombinationstherapie den Empfehlungsgrad 1B nur für die Kombination von Ambrisentan und Tadalafil ausgesprochen, wodurch sich Ambrisentan deutlich von Bosentan abgrenze.

Ergänzend könne aus der in der Studie Frost 2018 [113] durchgeführten post hoc-Analyse der Erhalt eines „low risk“-Status durch die Kombination von Ambrisentan und Tadalafil abgeleitet werden.

Im Weiteren leitet GSK aus der Studie McLaughlin 2015 (COMPASS-2) [68], in der die zusätzliche Behandlung von Bosentan zu einer Sildenafil-Therapie untersucht wird, einen fehlenden Nutzen der Kombination von Bosentan und Sildenafil ab.

Aus der Studie McGoon [66], in der der Einsatz von Ambrisentan bei Patienten, bei denen zuvor eine Behandlung von Bosentan oder Sitaxentan aufgrund von erhöhten Leberwerten abgebrochen wurde, untersucht wurde, leitet GSK einen Hinweis auf eine bessere klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ambrisentan gegenüber Bosentan ab.

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. Auch vor dem Hintergrund, dass der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Macitentan im Anwendungsgebiet PAH festgestellt hat, dass sich eine Standardtherapie aus der verfügbaren Evidenz gerade nicht ableiten lässt, sondern die Patienten vielmehr abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden sollen, lässt sich hieraus keine therapeutische Verbesserung ableiten. Die medikamentösen Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet PAH 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. Nichts anderes ergibt sich auch unter Berücksichtigung der vorgelegten Leitlinien und Studien. Zwar wird in der ESC/ERS-Leitlinie [40] der im Vergleich höchste Empfehlungsgrad IB für die Kombinationstherapie von Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil bei Behandlung von Patienten mit WHO-FC I und II ausgesprochen, eine Festlegung auf genau diese Erstlinienbehandlung ist jedoch nicht zwingend vorgesehen, sondern es wird auf die Überlegenheit der Kombination dieser Wirkstoffe gegenüber *jeweils den Einzelwirkstoffen dieser* Kombinationstherapie hingewiesen und auch ein Beginn mit einer Monotherapie nicht ausgeschlossen. Für eine sequentiell eingeführte Kombinationstherapie wird für verschiedene Kombinationen der Empfehlungsgrad IB ausgesprochen.

Bei den Therapieempfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz [111] handelt es sich um eine S1-Leitlinie, die von einer Expertengruppe im informellen Konsens erarbeitet wurde und die, gemäß den Ausführungen der Autoren, auf der ESC/ERS-Leitlinie fußt und diese unter Berücksichtigung neuer Evidenz aktualisiert. Ein systematischer Ansatz bei der Generierung der Leitlinienempfehlungen wird nicht beschrieben. Es wird eine Behandlung neu diagnostizierter PAH mit einer Kombinationstherapie als Standard postuliert und hierfür eine Kombination aus ERA, PDE5I oder auch einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase empfohlen. Aufgrund der methodischen Schwächen lässt sich von den Empfehlungen keine Standardtherapie ableiten.

Aus den zitierten Studien ergibt sich schon aufgrund der untersuchten Fragestellung kein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung von Ambrisentan, da sie keinen direkten Vergleich von Ambrisentan mit einem anderen ERA beinhalten.

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.

Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, in der jeweiligen Behandlungssituation ein geeignetes Präparat oder eine Kombination geeigneter Präparate 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.).

Hinsichtlich der Ausführungen von GSK, dass Ambrisentan in Bezug auf die Leberverträglichkeit besser abschneide als Bosentan, wird ergänzend auf die vorgängigen Bewertungen entsprechender Einwände der Firma GSK verwiesen.

3.7 Einwände zur Vergleichsgrößenberechnung

Die Firma **GSK** verweist darauf, dass ausweislich der Tragenden Gründe gemäß § 29 Kap. 4 VerfO des G-BA für die Bestimmung der geeigneten Vergleichsgröße Anlage I der Verfahrensordnung als Methodik herangezogen wurde. Dies ist insoweit nachvollziehbar, da Ambrisentan und Macitentan eine Applikationsfrequenz von 1x täglich und Bosentan eine Applikationsfrequenz von 2x täglich aufweisen. Dies wurde korrekt auf der Seite 10 der Tragenden Gründe des G-BA dargestellt (vgl. ¹¹⁵).

Nicht sachgerecht erscheint hingegen die Argumentation des G-BA auf Seite 3 der Tragenden Gründe zum vorgenannten Beschluss. Hingewiesen wird dort u.a. darauf, dass der G-BA die unterschiedlichen täglichen Einnahmefrequenzen der Produkte durch eine Anpassung der Packungsgröße (unter Berücksichtigung der einzunehmenden Wirkstoffmenge am Tag) berücksichtigt habe (vgl. 115). Singulär betrachtet ist ein solches Vorgehen durchaus nachvollziehbar. Allerdings widerspricht dies der Auswahl der Vergleichsgrößenmethodik nach § 2 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO. Da § 2 Anlage 1 zum 4. Kapitel VerfO "Vergleichsgröße für Wirkstoffe mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz" gerade für einen solchen Fall konzipiert wurde, d.h. wenn Arzneimittel mit unterschiedlichen Applikationsfrequenzen für mehrere Wirkstoffe betrachtet werden, ist aus Sicht von GSK die Begründung des G-BA bezüglich der Anpassung der Packungsgrößen und Wirkstärken auf die täglich einzunehmende Wirkstoffmenge nicht nachvollziehbar.

Auf Basis dieser Erkenntnisse fordert GSK das Stellungnahmeverfahren erneut zu eröffnen und mit der nicht notwendigen Anpassung der Wirkstoff-Packungsgrößen-Kombination das Verfahren erneut durchzuführen, sofern dieser Forderung nicht entsprochen wird.

Die Firma **Actelion** geht davon aus, dass nach § 35 Abs. 1 Satz 8 und Abs. 3 SGB V der G-BA auch die für eine anschließende Festsetzung des jeweiligen Festbetrages durch den Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen ermittelt. So wird für Festbetragsgruppen der Stufe 1 als geeignete Vergleichsgröße im Regelfall die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt (vgl. Kap. 4 § 18 Satz 1 VerfO G-BA). Für Festbetragsgruppen der Stufe 2 und 3 wird hingegen die sogenannte Wirkstärkenvergleichsgröße (wvg) verwendet, die durch den Quotienten aus Wirkstärke je abgeteilter Einheit und dem Wert VG (ebenfalls als Vergleichsgröße bezeichnet) gebildet wird [¹¹⁶].

Aus § 35 Abs. 1 Satz 8, Abs. 3 SGB V folgt die gesetzliche Verpflichtung des G-BA alle zur Berechnung notwendigen Vergleichsgrößen festzusetzen. Dieser Verpflichtung ist der G-BA vorliegend nicht nachgekommen, denn die Tragenden Gründe lassen offen, was genau durch den GKV-SV als wvg zu verwenden ist.

Insbesondere führt der G-BA in den Tragenden Gründen aus:

¹¹⁵ G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V 2018 17.09.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/beratungsthemen/3473/>.

¹¹⁶ GKV-Spitzenverband. Stellungnahmeverfahren vom 22.06.2018 bis 19.07.2018 [online]. Stand: 19.07.2018. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_beschluesse/az_fb_zip_ab_2014/SNV_180622_180719_Festsetzung.zip [Zugriff: 25.10.2018]

„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.“

Durch seine Aussage macht der G-BA deutlich, dass er mögliche Probleme bei der Berücksichtigung der täglichen Einnahmehäufigkeiten gesehen hat. Nicht nachvollziehbar ist, dass der G-BA dem GKV-SV hier einen erheblichen und gesetzlich nicht vorgesehenen Entscheidungsspielraum einräumt. Es wäre Aufgabe des G-BA, die zur Festsetzung der Festbeträge notwendigen Vergleichsgrößen festzulegen.

Vergleichsgrößen haben die Aufgabe, die unterschiedlichen Wirkstoffe innerhalb der Festbetragsgruppe rechnerisch vergleichbar zu machen (vgl. BSG, Urteil v. 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 83). Dabei müssen sie so gewählt werden, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind (vgl. BSG, Urteil v. 01.03.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 84).

Die Eignung der Vergleichsgrößen lässt sich entsprechend prüfen, indem für jede Packung der Festbetrag berechnet und durch die Anzahl der Therapietage geteilt wird, die ein Patient mit dieser Packung behandelt werden kann. Die daraus resultierenden Tagestherapiekosten müssten nach dem festgelegten Eignungskriterium des BSG in etwa gleich hoch sein.

Basiert man die Festbeträge auf der Wirkstärke je Tag bei entsprechender Anpassung der Packungsgröße, wie vom G-BA in den Tragenden Gründen skizziert, so ergeben sich annähernd gleiche Therapiekosten pro Tag.

Berechnet man hingegen die Festbeträge nach der üblichen Methode des GKV-SV, so würden die Kosten pro Tag für den Wirkstoff Bosentan bei dem doppelten Wert liegen als für die Wirkstoffe Macitentan und Ambrisentan. Die Kosten pro Tag wären demnach nicht annähernd gleich, sondern unterschieden sich erheblich (vgl. Landessozialgericht (LSG) Berlin-Brandenburg, Ur. v. 4.5.2016, Az. L 1 KR 54/14 KL, Rn. 71). Actelion als Anbieter von Macitentan würde durch die Verzerrung der Festbeträge stark benachteiligt.

Die Ursache für diese Verzerrung liegt darin, dass die Preise der ERAs unabhängig von der Wirkstärke sind, d. h. alle Packungen mit der gleichen Tablettenanzahl haben unabhängig von der Wirkstärke denselben Preis (sog. Flat Pricing). Dies führt dazu, dass obgleich der G-BA die unterschiedlichen Applikationsfrequenzen i. S. d. Anlage II zum Kap. 4 § 2 Nr. 3 Abs. 1 VerfO G-BA in den Tragenden Gründen berücksichtigt, diese effektiv keinen korrigierenden Einfluss auf die Festbeträge ausüben können. Die Verzerrungen würden verhindert, wenn als Vergleichseinheit anstelle der Wirkstoffmenge pro Tablette die Wirkstoffmenge pro Tag gewählt würde.

Actelion regt an, diese Vorgehensweise untergesetzlich in der Verfahrensordnung abzuschließen, denn bisher ergibt sich aus der Verfahrensordnung keine explizite Grundlage für die „tagesbezogen angepasste Packungsgröße“. Versteht man die Verfahrensordnung als eine normkonkretisierende Verwaltungsvorschrift, so führt dies zu einer Selbstbindung des G-BA. Die Zulässigkeit einer Abweichung in dieser Selbstbindung durch den G-BA ist daher rechtlich zweifelhaft. Die vorherige Schaffung der normativen Grundlage für diese Vorgehensweise würde diese rechtlichen Zweifel beheben.

Das Zwischenfazit der Firma Actelion ist, dass der Beschluss sowie die Tragenden Gründe die Vergleichsgröße entsprechend den gesetzlichen Vorgaben und dem Sinn und Zweck der Vergleichsgröße angemessen zu konkretisieren haben. Nicht zuletzt gebietet es die Rechtsprechung, dass bei einer grundsätzlich richtigen Berechnungsmethode immer die Besonderheiten des Einzelfalls zu beachten sind, wenn ansonsten sachwidrige gleiche Sachverhalte ungleich oder ungleiche Sachverhalte gleich behandelt werden würden (vgl. BSG, Urteil v. 17.9.2013, Az. B 1 KR 54/12 R). Würde eine sachwidrige Verzerrung nicht ausreichend ausgeglichen,

würde ein auf dieser Grundlage vom GKV-SV festgesetzter Festbetrag zwangsläufig rechtswidrig sein. Deshalb ist der G-BA aus

§ 35 Abs. 1 Satz 8, Abs. 3 SGB V dazu verpflichtet, durch eine sachgerechte Festlegung der Vergleichsgrößen sachwidrigen Vergleichsgrößen entgegenzuwirken.

Bewertung:

Die Vergleichsgrößen wurden gemäß § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO als Vergleichsgrößen für Wirkstoffe mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz ermittelt. Angesichts der vorliegenden Preisverhältnisse, wonach identische Packungsgrößen mit unterschiedlichen Wirkstärken zu gleichen Preisen vertrieben werden, geht der Gemeinsame Bundesausschuss davon aus, dass den unterschiedlichen täglichen Einnahmehäufigkeiten in diesem Fall angemessen Rechnung getragen werden kann, indem bei der Bestimmung der Wirkstärke (wvg) die Wirkstärke je Tag berücksichtigt und die Packungsgröße entsprechend angepasst wird. Dies gilt auch für die Festbetragsfestsetzung durch den GKV-Spitzenverband gemäß § 35 Abs. 3 SGB V.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung
der Anlage IX und X der Arzneimittel-Richtlinie

hier: Festbetragsgruppenbildung – Endothelin-Re- zeptor-Antagonisten, Gruppe 1 in Stufe 2

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. März 2019
von 12:57 Uhr bis 13:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Donatz
Frau Dr. Di Scala

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Herr Dr. Müller
Frau Huber

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (B.A.H.)**

Herr Poß

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Hoeper

Beginn der Anhörung: 12:57 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Stellungnahmeverfahren zur Festbetragsgruppenbildung Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2. Im Stellungnahmeverfahren haben zum einen Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, zum anderen GlaxoSmithKline, der B.A.H., der vfa und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss zunächst für unser Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Anwesend sein müsste Herr Professor Dr. Hoepfer für die DGK – jawohl –, ferner Frau Huber und Herr Dr. Müller für GlaxoSmithKline – ja. Herrn Poß für den B.A.H. habe ich gesehen. Zudem müssten Frau Dr. Donatz und Frau Dr. Di Scala für Actelion Pharmaceuticals anwesend sein – ja; alle Genannten sind anwesend.

Geschäftsleitender Hinweis: Da wir Wortprotokoll führen, benutzen Sie bitte nachher, wenn Sie sich äußern, das Mikrofon und nennen Sie jeweils Ihren Namen.

Wir haben es, wie gesagt, mit der Neubildung der Festbetragsgruppe Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 zu tun. Ich will kurz vortragen, welche Haupteinwände in den Stellungnahmen vorgetragen worden sind. Zum einen ist darauf hingewiesen worden, dass es keine Vermischung von Festbetragsgruppenbildung und Nutzenbewertung nach § 35a geben könne. Es fehle an einer Rechtsgrundlage zur Einbeziehung erstattungspreis geregelter Arzneimittel in Festbetragsgruppen. Zum anderen ist die Vergleichsgrößenberechnung kritisiert worden, weil die tagesbezogen angepasste Packungsgröße den Vorgaben der Verfahrensordnung widerspreche. Weiter ist vorgetragen worden, dass die Wirkstoffe, die hier zur Eingruppierung vorgesehen sind, nicht pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar seien. Der ATC-Code CO2KX sei als Aufgreifkriterium nicht geeignet, weil die Wirkstoffe chemisch unterschiedlich seien und es Unterschiede in der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik auch bezüglich der Rezeptorinteraktion mit den Subtypen des Endothelin-Rezeptors ET-A und ET-B gebe.

Dann wird vorgetragen, dass die Anwendungsgebiete und Therapieziele der drei Wirkstoffe deutlich voneinander abweichen. PAH sei eine Sammelbezeichnung für mindestens acht unterschiedliche Erkrankungen. Wirkstoffe seien für die unterschiedlichen Funktionsklassen zugelassen. Nur Bosentan sei zur Behandlung von Kindern sowie bei digitalen Ulzerationen bei systemischer Sklerose zugelassen. Aus der im AMNOG-Verfahren bestimmten zVT für die PAH, also die patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes, ergebe sich, dass die Wirkstoffe keine gleichrangigen therapeutischen Alternativen darstellen würden. Ferner seien therapeutische Verbesserungen für Macitentan aufgrund der Zulassung als Orphan, eines therapierelevanten höheren Nutzens, der aus indirekten Vergleichen mit Bosentan abgeleitet werden könne, aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit in Kombinationstherapien im Gegensatz zu Bosentan sowie aufgrund weniger relevanter Nebenwirkungen als Ambrisentan, also insbesondere Ödeme, und als Bosentan erkennbar.

Dann wird darauf hingewiesen – damit kommen wir auch langsam zum Ende der vorgetragenen Bedenken –, dass durch eine Marktrücknahme von Macitentan Therapieeinschränkungen zu besorgen seien, die Einschränkungen für Patienten mit PAH zur Folge hätten, und dass hinsichtlich des neuen Anwendungsgebietes CTEPH und bei Patienten mit PoPH hierdurch

Versorgungslücken entstehen könnten. Weiter wird auf therapeutische Verbesserungen für Ambrisentan hingewiesen, die im Gegensatz zu Bosentan durch Studien belegt seien, aufgrund nachgewiesener Wirksamkeit in Kombinationstherapien, auch wieder im Gegensatz zu Bosentan, und entsprechender Zulassung, aufgrund des Empfehlungsgrades IB in der ESC/ERS-Leitlinie für die Kombination Ambrisentan plus Tadalafil bei Patienten mit WHO-FC I und II und aufgrund der geringeren Hepatotoxizität. Letztlich wird darauf hingewiesen, dass Bosentan hinsichtlich der Patientensicherheit und Wirksamkeit unterlegen sei. Der abschließende Hinweis besagt, dass das hohe Risikopotenzial der Wirkstoffe gegen eine Festbetragsgruppenbildung spreche.

Das sind jetzt einmal zusammengefasst die Dinge, die vorgetragen worden sind. – Zunächst einmal haben Sie jetzt die Möglichkeit, uns das zu Gehör zu bringen, was über das hinaus, was ich genannt habe, für Sie besonders relevant ist. Anschließend gehen wir in eine Frage- und Antwort-Runde. – Wer möchte beginnen? – Frau Donatz, bitte.

Frau Dr. Donatz (Actelion): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal möchte ich mich und meine Kollegin vorstellen. Ich bin Dr. Verena Donatz und leite den Bereich Erstattung und Preise bei Actelion. Ich bin Biologin und habe einen Hintergrund in Wirtschaftswissenschaften. Neben mir sitzt Frau Dr. Lilla Di Scala. Sie ist bei Actelion im Bereich der globalen Forschung und Entwicklung beschäftigt und Biostatistikerin.

Wir möchten heute noch einmal klarstellen, dass die Einordnung des Wirkstoffes Macitentan in eine Festbetragsgruppe der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten nicht möglich ist. Vorab ist es für uns wichtig festzuhalten, dass mit Macitentan ein patentgeschütztes Arzneimittel, für das ein Erstattungsbetrag mit dem GKV-Spitzenverband vereinbart wurde, der 40 Prozent unter dem Preis des pharmazeutischen Unternehmens und 30 Prozent unter dem europäischen Mittelwert liegt, in eine neu zu bildende Festbetragsgruppe einbezogen werden soll.

Hierzu führe ich noch ergänzend an, dass im Rahmen einer Verhandlung am 12. März 2019 zwischen der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH und dem GKV-Spitzenverband ein neuer Erstattungsbetrag für Macitentan vereinbart wurde. Er wird am 1. Mai 2019 in Kraft treten. Dieser Erstattungsbetrag ist niedriger als der gegenwärtig geltende. Zudem wird der Wirkstoff Bosentan von zahlreichen Generika-Anbietern angeboten, und es bestehen etliche Rabattverträge im Markt. Somit scheint wirtschaftlich nicht die Notwendigkeit zu bestehen, ein Produkt mit neu vereinbartem Erstattungsbetrag und einen generisch verfügbaren Wirkstoff in eine Festbetragsgruppe einzuordnen.

Ich stelle nun noch lediglich zwei Punkte aus der Stellungnahme heraus, warum die Festbetragsgruppe nicht gebildet werden kann. Zum einen stellt Macitentan eine therapeutische Verbesserung gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe dar, zum anderen führt die Bildung der Festbetragsgruppe zu therapeutischen Einschränkungen. Diese zwei Punkte erläutere ich nun noch etwas näher.

In unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir ausführlich dargelegt, dass Macitentan von der europäischen Arzneimittelbehörde der Orphan-Drug-Status zuerkannt wurde. Dies basiert im Wesentlichen auf dem therapeutischen Nutzen von Macitentan in der Kombinationstherapie und in der Langzeittherapie bei einem gleichzeitig guten Verträglichkeitsprofil. Dies gilt besonders im Vergleich zu dem Wirkstoff Bosentan. Wir verweisen in unserer Stellungnahme hierzu auf Studiendaten und einen Vergleich der Fachinformationen. Auch die deutschen Experten

für pulmonale Hypertonie haben die unterschiedliche klinische Bedeutung der einzelnen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten in einer Empfehlung zur PAH-Therapie aufgenommen und halten fest, dass Bosentan nicht mehr der ERA der ersten Wahl für neu diagnostizierte Patienten ist.

Die Bildung der Festbetragsgruppe führt zu therapeutischen Einschränkungen; denn die drei Wirkstoffe unterscheiden sich erheblich in ihren Anwendungsgebieten und der vorhandenen Evidenz für verschiedene Patientengruppen. Wir haben dies ausführlich schriftlich dargestellt. Daher möchte ich heute nur auf Patienten mit portopulmonaler Hypertonie hinweisen.

Für diese kleine, aber klar definierte Patientengruppe ist der Nachweis der Leberverträglichkeit von besonderer Bedeutung, da bei ihnen die PAH in Verbindung mit portaler Hypertension auftritt, das heißt, einem erhöhten Blutdruck der Pfortader der Leber. Bisher wurde für keine PAH-Therapie in einer randomisierten kontrollierten Studie speziell in dieser Patientengruppe die Wirksamkeit gezeigt, und die meisten kontrollierten Studien, die PAH-Therapien untersuchten, hatten Patienten mit portopulmonaler Hypertonie ausgeschlossen.

In diesem Monat hat das international renommierte Journal *Lancet Respiratory Medicine* das Manuskript zu der sogenannten PORTICO-Studie angenommen, das zeitnah publiziert werden wird. In der PORTICO-Studie konnte nun für den Wirkstoff Macitentan das bekannte Sicherheitsprofil und insbesondere das Fehlen von Auswirkungen auf die Leberfunktion bestätigt werden. Damit ist Macitentan der einzige ERA, für den es belastbare Studiendaten zu Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten mit portopulmonaler Hypertonie gibt. Die Bildung der Festbetragsgruppe der ERA führt demnach zu therapeutischen Einschränkungen für Patienten mit portopulmonaler Hypertonie.

Über die rechtlichen Unklarheiten zu diesem Verfahren haben wir uns ausführlich in der schriftlichen Stellungnahme geäußert, und dies möchten wir heute und hier nicht weiter erläutern.

Wir halten also fest: Es ist nicht sachgerecht, weder therapeutisch noch rechtlich oder wirtschaftlich, die Festbetragsgruppe der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zu bilden. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht darf ich dazu sofort eine Nachfrage stellen. Ich war bei der Vorbereitung ein bisschen irritiert, weil wir im erwähnten AMNOG-Verfahren, als wir Macitentan hinsichtlich Orphan-Status zu bewerten hatten, von Ihrem Unternehmen gehört haben, dass ein adjustierter indirekter Vergleich versus Bosentan, aber auch gegen andere Komparatoren aufgrund von Unterschieden in den Studien nicht möglich sei, das heißt, letztlich hierzu eben keine vergleichende Evidenz vorgelegt werden könne. Jetzt kommen Sie in der vorliegenden Stellungnahme aber und ziehen aus solchen Vergleichen therapeutische Verbesserungen, auf die Sie sich berufen, und sagen, deshalb sei eine Eingruppierung in die Festbetragsgruppe nicht möglich. Können Sie mir vielleicht einmal den Hintergrund erläutern, wieso das, was im AMNOG-Verfahren nicht ging und nicht aussagekräftig war, jetzt möglicherweise Aussagekraft haben könnte? Das ist ja eine ganz wichtige Frage jenseits der rechtlichen Frage, ob ich ein Orphan in eine Festbetragsgruppe eingruppieren kann.

Frau Dr. Donatz (Actelion): Sehr richtig haben Sie gesagt, dass das Unternehmen Actelion damals in der mündlichen Anhörung darauf hinwies, dass es methodische Schwierigkeiten gibt, diesen indirekten Vergleich durchzuführen, in dem die SERAPHIN-Studie der COMPASS-2-Studie gegenübergestellt wird. Wir halten die naive Gegenüberstellung für eindeutig. Das

haben wir auch in der schriftlichen Stellungnahme zum Festbetragsverfahren dargelegt. Aber wir wollten nun doch die Wirksamkeitsunterschiede direkt vergleichbar machen, eben weil es so in der mündlichen Anhörung diskutiert wurde. Das haben wir nun gemacht und es Ihnen in der vom IQWiG präferierten Methode nach Bucher für indirekte Vergleiche geliefert. – Wir können das auch gerne noch näher ausführen, wenn Sie dazu weitere Fragen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Di Scala, bitte.

Frau Dr. Di Scala (Actelion): Wenn ich mich richtig erinnere, hatten wir gesagt, dass wir die Mortalität der beiden nicht vergleichen können, weil die Studien für diesen Vergleich nicht geeignet waren. Was wir in dieser Stellungnahme gemacht haben, war ein indirekter Vergleich, der diese zwei Studien hinsichtlich des Endpunktes vergleichbar macht. Das könnte nicht nur Mortalität sein, weil im ersten Fall die Studien nicht dafür geeignet waren. Aber wir sind der Leitlinie der CHMP-Gruppe gefolgt, welche Endpunkte für PAH besser geeignet waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Glaxo.

Herr Dr. Müller (GlaxoSmithKline): Ich möchte eigentlich nur einen Punkt hinsichtlich der Vergleiche der Nebenwirkungsprofile der drei ERAs zu bedenken geben. Wenn Sie einfach einmal die Übung machen und die Fachinformationen der drei ERAs Bosentan, Macitentan und Ambrisentan nebeneinanderlegen und die Wechselwirkungen allein über das Cytochrom betrachten, werden Sie zum Beispiel für Bosentan zwei Seiten aufschreiben und für die neuen Präparate Macitentan und Ambrisentan zwei Zeilen. Meines Erachtens sagt das schon sehr viel darüber aus, was eigentlich das Wechselwirkungsprofil der ERAs hier darstellt. Das möchte ich hier an diesem Punkt gern noch einmal darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Hoeper.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGK): Marius Hoeper ist mein Name. Ich bin kein Kardiologe, sondern Pneumologe aus der Medizinischen Hochschule in Hannover, vertrete aber heute hier die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, die meines Wissens überhaupt erstmals eine Stellungnahme geschrieben und Stellung zu einem Festpreisverfahren bezogen hat, einfach aus der Sorge heraus, die wir auch in der Vergangenheit schon geäußert haben, dass bei der PAH als einer seltenen Erkrankung die Verfahrensregeln nicht dazu geeignet sind, der vorhandenen Evidenz wirklich Rechnung zu tragen.

Wir können aus unserer Sicht die drei ERAs pharmazeutisch-therapeutisch nicht gleichsetzen. Die wichtigsten Punkte sind eigentlich schon genannt worden: Es ist das Interaktionspotenzial der Substanzen. Das Bosentan hat Interaktionspotenzial mit Antikoagulanzen, was relevant ist, mit den PDE5-Hemmern, den wichtigsten Kombinationspartnern, und es schwächt die Wirkung dieser wichtigsten Kombinationspartner ab.

Weiter besteht die Gefahr der Hepatotoxizität. In der einzigen Langzeitstudie für Bosentan hatten immerhin 20 Prozent der Patienten relevante Lebernebenwirkungen. Das ist enorm. Hingegen gab es kein entsprechendes Signal unter Macitentan und Ambrisentan. Zudem sei der fehlende Wirksamkeitsnachweis genannt, was den Langzeitkrankheitsverlauf betrifft. Auch dazu gab es eine Studie mit Bosentan, die negativ war, die COMPASS-2-Studie, während parallel laufende Studien mit Macitentan und Ambrisentan sehr deutliche Ergebnisse mit 40, 50 Prozent Risikoreduktion gezeigt haben. Das ist schon enorm.

Wir glauben tatsächlich, dass die Regeln, die aufgestellt wurden, ungeeignet sind. Wir hatten damals ja gefordert, indirekte Vergleiche unbedingt zuzulassen, weil wir direkte Vergleiche bei einer seltenen Erkrankung nicht anstreben können. Solche Studien gab es bisher nicht und wird es vermutlich nicht geben. Das heißt, wir brauchen einen direkten Vergleich, und da schneidet das Bosentan eindeutig schlechter ab als das Macitentan und das Ambrisentan. Wir wollen auf jeden Fall vermeiden, dass wir nun durch solche Umstände wieder gezwungen werden, unseren Patienten die schlechtere Substanz zu verordnen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hoeper. – Herr Poß, bitte.

Herr Poß (B.A.H.): Wir möchten ergänzend zu unserer Stellungnahme noch einmal kurz auf die Unterschiede zwischen dem AMNOG-System der frühen Nutzenbewertung und dem Festbetragsystem hinweisen, die sich in ihrer Methodik, in ihrer Herangehensweise und dem rechtlichen Rahmen doch deutlich unterscheiden.

Zum einen wird beim Festbetragsystem ein gemeinsames Anwendungsgebiet gewählt, was möglichst breit ausgesucht wird. Zum anderen gehen in die Nutzenbewertung im AMNOG-Verfahren alle zugelassenen Indikationen peu à peu ein, und diese werden zudem häufig noch einmal auf unterschiedliche Subgruppen aufgeteilt.

Der Bewertungsmaßstab im Festbetragsystem ist grundsätzlich dichotom; das heißt, man kommt in eine Festbetragsgruppe hinein oder nicht. Man kann der Festbetragsgruppe durch eine therapeutische Verbesserung entkommen. Im AMNOG-Verfahren ist jedoch eine feine Graduierung des Zusatznutzens gegeben, einerseits auf der Ebene des Ausmaßes, aber andererseits auf der Ebene der Aussagewahrscheinlichkeit.

Der grundsätzliche Mechanismus unterscheidet sich ebenfalls sehr. Während beim Festbetragsystem die zugehörigen Arzneimittel aufgrund von pharmakologisch-therapeutischen Maßstäben im ersten Schritt ausgewählt werden und es dann im zweiten Schritt eine Regressionsgleichung gibt, wird in der Nutzenbewertung zuerst eine sehr fein zisierte Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber existierenden Komparatoren festgestellt und im Nachhinein der Preis zwischen dem pU und der GKV verhandelt und eventuell am Ende „geschiedst“ wird. Wir haben also im ersten Fall mit der Festbetragsfestsetzung eine Allgemeinverfügung, im zweiten Fall aber im Idealfall eine einheitliche Einigung der Beteiligten.

Zudem muss man berücksichtigen, dass das Preisniveau bzw. die Preissetzungshoheit von beiden Systemen unterschiedlich gehandhabt wird. Im Festbetragsystem wird für die GKV-Versicherten ein Höchstpreis festgelegt, den die GKV zu zahlen bereit ist. Dieser kann von dem Hersteller überschritten werden, wenn er will. Dann ist eine Aufzahlung durch den Versicherten zu leisten. Formal wird hier nicht in die Preishoheit des Herstellers eingegriffen, auch wenn es faktisch für den Markt natürlich eine andere Relevanz hat. Was den Erstattungsbetrag angeht, der das Ergebnis der AMNOG-Nutzenbewertung und der anschließenden Preisverhandlungen ist, so ist hier von einem bindenden Höchstpreis auszugehen, der zwar nach unten unterschritten, aber nach oben gemäß § 78 AMG nicht überschritten werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Poß. – Ich habe jetzt noch eine Frage an Actelion. Frau Di Scala, Sie erwähnten eben die PORTICO-Studie, wenn ich das akustisch richtig verstanden habe. Sie war in Ihrer Stellungnahme nicht dabei? Könnten Sie uns diese Studie noch irgendwie zugänglich machen?

Frau Dr. Donatz (Actelion): Doch, die PORTICO-Studie hatten wir eben unter dem Bereich portomulmunaler PAH erwähnt. Dazu haben wir, glaube ich, auch ein oder zwei Seiten in unserer schriftlichen Stellungnahme verfasst. Die Publikation lag nicht bei; das ist richtig. Ich erwähnte ja eingangs, dass sie erst im Nachgang publiziert werden wird. Ich glaube, zu diesem Zeitpunkt gab es ein Poster. Jetzt ist die Publikation von *Lancet Respiratory Medicine* angenommen worden. Sie wird diese oder nächste Woche publiziert; ich weiß es nicht genau. Aber wir können sie Ihnen gerne vertraulich hereinreichen, wenn Sie möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, das wäre gut, damit wir uns das dann noch einmal anschauen können. – Fragen? Wer möchte? – Niemand. – Frau Nies.

Frau Dr. Nies: Ich habe noch eine Frage an Actelion in Bezug auf den indirekten Vergleich. Sie hatten im Rahmen des AMNOG-Verfahrens auch auf die Unterschiede in den Studien hinsichtlich Patientencharakteristika etc. hingewiesen. Gelten sie jetzt nicht mehr?

Frau Dr. Donatz (Actelion): Ich muss sagen, ich habe die damaligen genauen Argumente, die angebracht wurden, jetzt nicht ganz *on top of my mind*. Selbstverständlich existieren Unterschiede. Allerdings sind die Studien doch teilweise vergleichbar, eben weil beide Studien in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt wurden und dort die Patienten auch ähnliche Charakteristika hatten, auch hinsichtlich der Funktionsklassenverteilung: NYHA-Stadium II und III war in beiden Studien annähernd vergleichbar. Bei SERAPHIN waren es jeweils 50 Prozent in NYHA II und III, bei COMPASS waren es 40 und 60 Prozent bezüglich NYHA II und III.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Das ist meines Erachtens auch erwartbar gewesen, weil die Einwände ja doch sehr dezidiert vorgetragen worden sind. Wir werden sie nunmehr zu wägen haben und auf dieser Basis dann entscheiden, ob und in welcher konkreten Ausgestaltung das Verfahren dann am Ende des Tages fortgeführt werden wird. Es war, so glaube ich, ganz wichtig, dass Sie die Kernpunkte noch einmal vorgetragen haben.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie hier gewesen sind. Wie gesagt, wir haben das von Ihnen in sehr ausführlichen Darstellungen erhalten und werden uns mit den einzelnen Argumenten auseinandersetzen müssen und natürlich auch wollen. Damit können wir die Anhörung an dieser Stelle schließen.

Schluss der Anhörung: 13:23 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Vom 2. Mai 2019

Inhalt

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 11. September 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 11. September 2018 beschlossen, folgende Stellungsnehmerverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - Pregabalin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungsnehmerverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) und der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 4. Oktober 2018 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

5. November 2018

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 11. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn/BaA (2018-06)

Datum:
4. Oktober 2018

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2018-06

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. September 2018 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X einzuleiten. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Pregabalin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.05.2018 bzw. 01.08.2018) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

5. November 2018

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der „Wirkstoffgruppe“.

Mit freundlichen Grüßen

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 11. September 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2018 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. 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“	

2. In Anlage X wird in dem Abschnitt „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO“ entsprechend der alphabetischen Reihenfolge die Angabe „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ eingefügt

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 11. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über die Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in
Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 11. September 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 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 in seiner Sitzung am 11. September 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

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 beigefügt.

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“ 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.

3. 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.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	18. Juni 2018 13. August 2018	Beratung zur Neubildung der Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Absatz 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Absatz 2 SGB V

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin

Organisation	Strasse	Ort
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 11. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoffe

Ambrisentan

Bosentan
Bosentan-(x)-Wasser

Macitentan

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmdoubletten *

* 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			1			1,1			1,2			
				FTBL			FTBL1			FTBL			FTBL1			
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	7	28	30	28	30	7	28	60	28	30	7	28	30
AMBRISENTAN ACA GSK (AMBN)		0,00	100,00			3.540,87										
AMBRISENTAN GSK (AMBN)	10,00	17,67	100,00			3.701,13										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		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

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

** Packungsgröße = tagesbezogen angepasste Packungsgröße

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdoku ment</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Doku ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 35 Absatz 2 SGBV

Stand: 1. Januar 2018

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/nr (2018-06)

Datum:
5. März 2019

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlagen IX und X der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X bezüglich der

Festbetragsgruppenbildung

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 26. März 2019
um 13:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **19. März 2019** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen