

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Macitentan (Opsumit[®])

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.10.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Grafischer Vergleich der „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in den beiden RCT SERAPHIN und COMPASS-2	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke (six minute walk distance)
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
EMA	European Medicines Agency
EOS	End-of-study
EOT	End-of-treatment
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ET	Endothelin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase Typ 5
RR	Risk Ratio
SERAPHIN	Study with endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension to improve clinical outcome
SF-36	Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form-Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
TER	Treatment Effect Ratio
WHO	World Health Organization
Δ 6-MWD	Veränderung der 6-MWD

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Anschrift:	Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH Konrad-Goldmann-Straße 5b 79100 Freiburg i. Br.

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Michael Danzl
Position:	Geschäftsführer
Adresse:	s. o.
Telefon:	+49 (0)761 45 64 11
Fax:	+49 (0)761 45 64 45
E-Mail:	michael.danzl@actelion.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Actelion Registration Ltd
Anschrift:	Chiswick Tower 13 th Floor 389 Chiswick High Road London W4 4AL Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Macitentan
Handelsname:	Opsumit®
ATC-Code:	C02KX04

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Macitentan ist ein neuartiger dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA), der die Bindung von Endothelin-1 (ET-1), dem wirkungsvollsten endogenen Vasokonstriktor, an seine Rezeptoren ET_A und ET_B verhindert. Diese beiden Rezeptorsubtypen sind entscheidend an den pathologischen Prozessen der PAH beteiligt; sie lösen im pathologisch veränderten Pulmonalgefäßsystem einen insgesamt vasokonstriktiven Effekt aus und fördern zudem eine Reihe weiterer schädlicher Wirkungen wie z. B. Fibrose, Zellproliferation, Herzhypertrophie und Inflammation.

Macitentan blockiert beide ET-Rezeptoren mit hoher Potenz und führt durch diese Blockade *in vitro* zu einer im Vergleich zu ET_A-selektiven ERA (wie z.B. Ambrisentan) vollständigeren Inhibition der schädlichen Wirkung des ET-1. Aufgrund seiner einzigartigen Bindungskinetik mit hoher Affinität zu beiden ET-Rezeptorsubtypen und einer langsamen Dissoziationskinetik (*in vitro* 15-fach längere Rezeptorbindung im Vergleich zu Ambrisentan oder Bosentan) erhält Macitentan auch in Anwesenheit hoher ET-1-Konzentrationen eine starke Rezeptorblockade aufrecht.

Im Verlauf der Entwicklung wurden die physikochemischen Eigenschaften von Macitentan dahingehend optimiert, seine lipophile Affinität zu steigern und damit auch die Fähigkeit dieses Moleküls zu verbessern, das Zielgewebe zu durchdringen. Als Ergebnis dieser Optimierung zeigt Macitentan einen im Vergleich zu Bosentan oder Ambrisentan 40- bzw. 2.000-fach höheren Verteilungskoeffizienten, der Anteil ungeladenen Moleküls bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

physiologischem pH-Wert ist 6- bzw. 600-fach höher. Auch tatsächlich verteilen sich Macitentan und sein aktiver Metabolit ACT-132577 gut ins Gewebe, entsprechend ihrem Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) von etwa 501 (Macitentan) und 401 (ACT-132577).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III.</p> <p>Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Abschnitt 5.1</u></p> <p>[...] Die idiopathische oder erbliche PAH war in der SERAPHIN-Population die häufigste PAH-Ätiologie (57 %), gefolgt von einer PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (31 %), PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern (8 %) sowie einer PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (Medikamente und Toxine [3 %] und HIV [1 %]).</p> <p>[...]</p>	<p>Dezember 2013</p>	<p>A</p>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinationstherapie	Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH hatte am 07.10.2015 eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragt. Das Beratungsgespräch hatte am 14.12.2015 in den Geschäftsräumen des G-BA in Berlin stattgefunden und wird unter der Vorgangsnummer 2015-B-141 geführt.

In dem genannten Beratungsgespräch hatte der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patienten der WHO/NYHA-Klassen II-III (in Mono- oder in Kombinationstherapie) festgelegt:

„Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.“

Hinweise:

- *Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation entweder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Calciumkanalblocker angesprochen haben oder nicht vasoreaktiv waren.*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *Es wird davon ausgegangen, dass für therapienaive Patienten eine Kombinationstherapie in der Regel nicht angezeigt ist.*
- *Es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.*
- *Der Wirkstoff Riociguat wird aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen und ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgenommen.“*

Actelion ist der Auffassung, dass der Wirkstoff Riociguat – anders als im letzten Spiegelpunkt vorgegeben – als mögliche Therapiealternative der patientenindividuellen Therapie ebenfalls Berücksichtigung finden muss. Wie bereits im Rahmen der Beratungsgespräche zu Selexipag und Macitentan ausführlich erörtert, sieht Actelion den Wirkstoff Riociguat als in der praktischen Anwendung ausreichend bewährt und damit als mögliche Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Macitentan an.

Der G-BA ist hier auch in seinem eigenen Vorgehen nicht konsistent. Dies ergibt sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Selexipag, einem Wirkstoff, der ebenso wie Macitentan im Erkrankungsbild der PAH zugelassen ist. Ausweislich der letztmaligen Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Schreiben vom 08.06.2016) hatte der G-BA hier Riociguat als eine der möglichen Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuellen Therapie“ bestimmt. Es ist dabei nicht ersichtlich, wie der Wirkstoff Riociguat im gleichen Erkrankungsbild in dem einen Fall (Selexipag) als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen werden kann, während er es in einem anderen Fall (Macitentan) nicht sein soll. Dennoch wurde der Ausschluss von Riociguat aus der zVT von Macitentan auf Nachfrage von Actelion durch den G-BA mit Schreiben vom 29.07.2016 final bestätigt.

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird dennoch gefolgt. Aus Transparenzgründen und um ein vollständiges Bild der Therapiekosten im Erkrankungsbild zu ermöglichen, werden die Kosten von Riociguat (Adempas[®]) dennoch in Abschnitt 3.3 des Dossiers dargestellt. Unabhängig davon werden die Kosten und Verordnungen von Riociguat jedoch nicht in die Berechnung der verordnungsgewichteten Durchschnittsjahrestherapiekosten einbezogen.

Ebenso aus Transparenzgründen und um ein vollständiges Bild der Therapiekosten im Erkrankungsbild darzustellen, werden auch die mit der Behandlung von Selexipag (Uptravi[®]) verbundenen Kosten in Abschnitt 3.3 dargestellt. Sie werden ebenfalls nicht bei der Berechnung der verordnungsgewichteten Durchschnittsjahrestherapiekosten berücksichtigt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Macitentan (SERAPHIN)

Die Darstellung des medizinischen Nutzens von Macitentan erfolgt anhand der placebokontrollierten Studie SERAPHIN. Entsprechend der Zulassung von Macitentan wird die Darstellung auf den Vergleich mit 10 mg Macitentan beschränkt.

Gegenüber Placebo führte Macitentan zu einer deutlichen Verringerung des Risikos des Auftretens eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses um 45 % (HR [97,5 % KI]: 0,55 [0,39; 0,76], $p < 0,0001$).

Weiterhin wurde das Risiko eines Todesfalles oder einer Hospitalisierung wegen PAH um 50 % reduziert (HR [97,5 % KI]: 0,50 [0,34; 0,75], $p < 0,0001$). Gleichsam führte Macitentan zu einer beträchtlichen Reduktion des Risikos mindestens einer Hospitalisierung wegen PAH bis EOT (HR [95 % KI]: 0,48 [0,34; 0,70], $p < 0,0001$).

Gegenüber der Placebo-Gruppe war in der Macitentan-Gruppe die Wahrscheinlichkeit, sich bis Monat 6 um eine WHO-/NYHA-Klasse zu verbessern, deutlich höher (RR [97,5 % KI]: 1,74 [1,10; 2,74]).

Der Anteil der Patienten in SERAPHIN, bei denen mindestens ein Symptom der PAH (nach Definition des G-BA) beobachtet wurde, war wiederum in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen (RR [95 % KI]: 0,92 [0,73; 1,15]). Hierbei ist anzumerken, dass die gewählte Analyse-Methode letztlich aber nur zuverlässig eine Verschlechterung der Symptomatik detektieren kann, während eine Verbesserung besser direkt beim Patienten (bspw. über eine Fragebogen erhoben werden sollte).

Die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen anhand der Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD), verbesserte sich in der Macitentan-Gruppe innerhalb der ersten 6 Monate des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant im Mittel [97,5 % KI] um 22,8 m [4,0 m; 41,5 m]; die Analysen des Gesamtbehandlungseffekts bis Monat 12 (MW [95 % KI]: 25 m [14 m; 37 m] und der Anteil der Patienten mit einer 6-MWD

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

≥380 m zeigen weiterhin, dass die im Vergleich zu Placebo bessere körperliche Leistungsfähigkeit auch über den Zeitraum von 6 Monaten hinaus, d. h. längerfristig erhalten werden kann.

Die Lebensqualität (gemessen anhand des SF-36, normbasierte Scores) verbesserte sich gegenüber Placebo in der Macitentan-Gruppe vom Basiswert bis Monat 6 in der körperlichen Summenskala um 3,0 Punkte [97,5 % KI: 1,3; 4,7] und in der psychischen Summenskala um 3,4 Punkte [0,9; 5,9], und damit in klinisch relevantem Ausmaß.

Trotz insgesamt niedriger Todesfallrate zeigte sich in der Macitentan-Gruppe ein Trend zur Verringerung des Risikos eines Todesfalles jeglicher Ursache sowohl bis zum Ende der Behandlung (EOT: HR [97,5 % KI]: 0,64 [0,29; 1,42]) als auch bis zum Ende der Studie (EOS: HR [97,5 % KI]: 0,77 [0,46; 1,28]).

Macitentan erwies sich in SERAPHIN als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel mit einem gegenüber Placebo vergleichbaren relativen Risiko sowohl für das Auftreten unerwünschter Ereignisse (RR [95 % KI]: 0,98 [0,94; 1,02]) als auch für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (RR [95 % KI]: 0,86 [0,50; 1,43]). Für das Auftreten schwerer (RR [95 % KI]: 0,77 [0,61; 0,99]) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR [95 % KI]: 0,82 [0,68; 0,99]) führte der Einsatz von Macitentan sogar zu einer Verringerung des relativen Risikos im Vergleich zu Placebo.

Für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Ödemen wurde in beiden Therapiearmen ein ausgeglichenes Risiko beobachtet (RR [95 % KI]: 1,03 [0,71; 1,49]), bei UE im Zusammenhang mit Leberfunktionsstörungen und abnormer Leberfunktion wurde sogar ein im Macitentan-Arm reduziertes Risiko beobachtet (RR [95 % KI]: 0,60 [0,32; 1,00]). Diese beiden Beobachtungen sind insofern bemerkenswert, als das Ödeme und Leberfunktionsstörungen bisher als Klasseneffekt der ERA angesehen wurden, sie im Zusammenhang mit der Macitentan-Behandlung aber offensichtlich nicht aufzutreten scheinen.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Macitentan

Macitentan ist zugelassen zur Langzeitbehandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-/NYHA-Klassen II bis III. Der G-BA hatte für die durch dieses Anwendungsgebiet umschlossene Zielpopulation eine „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Infolgedessen hat Actelion im Rahmen des Nutzendossiers eine systematische Literatur- und Studienregisterrecherche durchgeführt, um geeignete Studien für einen direkten oder einen indirekten Vergleich zum Nachweis des Zusatznutzens von Macitentan zu identifizieren.

Diese Recherche ergab, dass keine der ganz oder teilweise im Anwendungsgebiet von Macitentan durchgeführten Studien die vom G-BA festgelegte zVT vollständig – oder auch nur annäherungsweise – abbilden. Aufgrund dessen ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Macitentan anhand der vorhandenen Evidenz nicht möglich. Ebenso sind auch die Planung und Durchführung einer RCT zum direkten Vergleich von Macitentan und der zVT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PIT, sowie die Durchführung indirekter Vergleiche gegenüber einzelnen Komponenten der PIT nicht möglich. Die Gründe hierfür sind ausführlich in Abschnitt 4.4.1 beschrieben.

Dennoch ergeben sich verschiedene qualitative Vorteile von Macitentan, die einen Zusatznutzen grundsätzlich begründen und die im folgenden Abschnitt ausführlich beschrieben werden.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinationstherapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben konnten im Rahmen der vorgeschriebenen Informationsbeschaffung für dieses Dossier keine Studien identifiziert werden, in denen die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist. Infolgedessen ist ein direkter oder ein indirekter Vergleich von Macitentan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT auf Grundlage von RCT nicht möglich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unabhängig davon belegen die im Dossier dargestellten Daten der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN eindeutig, dass Macitentan klinisch sowie patientenrelevante Vorteile gegenüber den anderen im Markt befindlichen Produkten aufweist. Insbesondere führt die Behandlung mit Macitentan zu den folgenden klinisch-relevanten Verbesserungen gegenüber Placebo:

- Macitentan verringert das Risiko für das Auftreten eines kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätsereignis gegenüber Placebo in klinisch und patientenrelevantem Maße deutlich. Der Therapieeffekt ist hierbei unabhängig von einer bestehenden PAH-spezifischen Therapie, der WHO-/NYHA-Klasse zu Beginn der Studie oder weiteren möglichen Einflussfaktoren. Die besondere Relevanz dieses Ergebnisses ergibt sich aus verschiedenen Untersuchungen, in denen ein Zusammenhang zwischen verhinderten Morbiditätsereignissen und verbessertem Überleben nachgewiesen wurde.
- Weiterhin wurde auch das Risiko der stationären Aufnahme aufgrund PAH-bedingter Komplikationen durch die Macitentan-Behandlung deutlich reduziert.
- Macitentan verbessert zudem die Symptomatik der PAH-Patienten in klinisch relevantem Ausmaß, erkennbar an der Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse und an der Verbesserung der 6-MWD in Monat 6 im Vergleich zum Beginn der Studie.
- Wie die Daten des SF-36-Fragebogens nach Monat 6 zeigen, war die allgemeine Lebensqualität bei den Macitentan-behandelten PAH-Patienten deutlich höher als bei den Placebo-behandelten Patienten. Macitentan vermindert zudem das relative Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 3 Punkte.

Macitentan weist klinisch und patientenrelevante Vorteile gegenüber einzelnen Komponenten der zVT auf, die in der Folge einen Zusatznutzen eindeutig begründen:

1. Bisher wurden Ödeme als Klasseneffekt der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten angesehen. In SERAPHIN war das Risiko der Patienten für Ödem-assoziierte unerwünschte Ereignisse unter Macitentan jedoch nicht höher als unter Placebo (Macitentan: 20,7% vs. Placebo: 20,1%). Im Vergleich zur Therapie mit Ambrisentan, bei der in der AMBITION-Studie eine Zunahme der Ödemrate insbesondere auch nach Kombination mit einem PDE-5-I beobachtet wurde (Ambrisentan: 33%; Tadalafil: 28%; Ambrisentan + Tadalafil: 45%) [7], war das Risiko einer Ödembildung bei vorbehandelten Patienten (überwiegend PDE-5-I) in Macitentan in beiden Behandlungsgruppen weiterhin vergleichbar bzw. sogar niedriger (Macitentan: 21,4%, Placebo: 26,8%; siehe auch die entsprechende Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.1.3.2.13). Nach allen vorliegenden Informationen ist also davon auszugehen, dass Macitentan diesen Klasseneffekt der ERA nicht teilt, was einem Zusatznutzen von Macitentan entspricht.
2. In der Vergangenheit waren im Zusammenhang mit der ERA-Behandlung häufig Veränderungen der Leberfunktionswerte beobachtet worden, die auf eine abnorme Leberfunktion oder einen Leberschaden hinweisen können. Dementsprechend wurden in SERAPHIN Ereignisse, die auf eine solche abnorme Leberfunktion oder einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leberschaden hinweisen, als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ausgewertet. Hierbei stellte sich heraus, dass unter Macitentan ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten entsprechender UE beobachtet wurde als unter Placebo. Aufgrund der Daten aus SERAPHIN ist daher nicht davon auszugehen, dass das Risiko abnormer Leberfunktion oder eines Leberschadens, das üblicherweise mit der ERA-Behandlung assoziiert wird, in gleichem Maße auch bei der Behandlung mit Macitentan besteht.

3. Eine Möglichkeit, die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Macitentan mit früheren Ergebnissen zur Wirksamkeit anderer PAH-spezifischer Arzneimittel in Relation zu setzen, ergibt sich durch den grafischen Vergleich der Studienergebnisse von SERAPHIN und COMPASS-2 (vgl. Abbildung 1-1). Bei COMPASS-2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, ereignisgetriebene Studie zum Vergleich der sequentiellen Kombinationstherapie von Bosentan mit Sildenafil gegenüber Placebo + Sildenafil. In COMPASS-2 wurde mit 17% eine vergleichsweise geringfügige Reduktion des Risikos für das Auftreten eines M/M-Ereignisses von Bosentan + Sildenafil gegenüber Placebo + Sildenafil erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dabei statistisch nicht signifikant.

Vergleicht man die Ergebnisse aus COMPASS-2 mit den Ergebnissen der Patienten mit PAH-spezifischer Begleittherapie in SERAPHIN (hauptsächlich PDE-5-I), erweist sich die in COMPASS-2 beobachtete Risikoreduktion durch Bosentan von 17% als vergleichbar zur Risikoreduktion, die durch die subtherapeutische und daher letztlich nicht zugelassene Dosierung von 3 mg Macitentan erreicht wurde.

Im Gegensatz dazu verringert sich das Risiko der Patienten, die in SERAPHIN zusätzlich zur PAH-spezifischen Begleittherapie mit 10 mg Macitentan behandelt wurden, gegenüber der entsprechenden Placebo-Gruppe mit 38% deutlich und in klinisch relevantem Ausmaß. Anhand der Kurven des Kaplan-Meier-Graphen ist ersichtlich, dass sich der Therapieeffekt frühzeitig einstellt und über den gesamten Studienverlauf erhalten bleibt.

Zusammengefasst zeigt Macitentan somit in SERAPHIN eine deutlich stärkere Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten eines M/M-Ereignisses gegenüber Placebo (38%), als sie zwischen Bosentan und Placebo in einer vergleichbaren Patientenpopulation in COMPASS-2 beobachtet wurde (17%). Die Risikoreduktion durch Bosentan entspricht dabei der Risikoreduktion, die in SERAPHIN durch die subtherapeutische und letztlich nicht zugelassene Dosierung mit 3 mg Macitentan erreicht wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

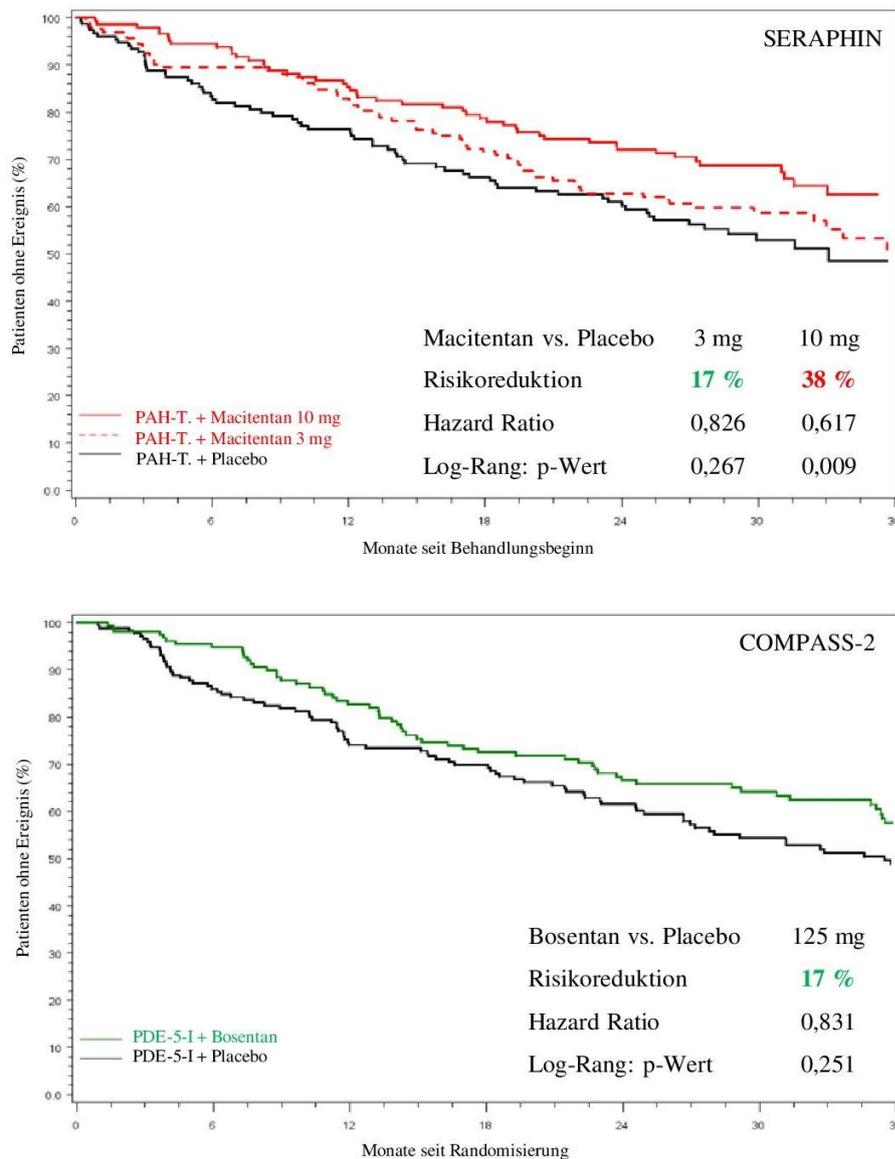


Abbildung 1-1: Grafischer Vergleich der „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ in den beiden RCT SERAPHIN und COMPASS-2

Zur besseren Vergleichbarkeit sind für SERAPHIN nur die Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung mit PAH-spezifischer Begleittherapie behandelt wurden. Der Großteil der Patienten (ca. 96 %) wurde hierbei mit einem PDE-5-I als PAH-spezifische Begleittherapie behandelt. Für den Vergleich der Studiendaten ist zu beachten, dass in Bezug auf die Operationalisierung des Endpunkts Unterschiede zwischen den Studien bestehen. Quelle der Daten: Studienbericht von SERAPHIN, McLaughlin et al. 2015 für COMPASS-2. PAH-T. – PAH-spezifische Begleittherapie, PDE-5-I – Phosphodiesterase-5-Inhibitor

Neben den hier angeführten Anhaltspunkten für den Zusatznutzen von Macitentan, unterstreicht der Umstand, dass Macitentan bereits in einem Zeitraum von etwa 2,5 Jahren nach Markteinführung die gesetzlich definierte Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro erreicht hat, eindrucksvoll, dass Macitentan auch in der klinischen Praxis ein patientenrelevanter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen beigemessen wird. Deutlich erkennbar wird dies an der Tatsache, dass Macitentan in dem genannten Zeitraum einen Marktanteil am Gesamt-ERA-Markt von 36 % erreicht hat, und damit einen sehr viel höheren Anteil als Ambrisentan (18 %) und einen fast so hohen Anteil wie das bereits 2002 eingeführte Bosentan (47 %) (Angaben aus IMS[®] LRx, Stand: Juni 2016, vgl. Modul 3.3.6).

Zusammengefasst zeigen die dargestellten Argumente, dass ein Zusatznutzen von Macitentan gegenüber einzelnen Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patienten-individuelle Therapie“ vorhanden ist. Da keine RCT vorliegen, die die vom G-BA definierte zVT vollständig oder auch nur annäherungsweise abbilden, und damit weder direkte noch indirekte Vergleiche möglich sind, lässt die wissenschaftliche Datengrundlage derzeit eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu. Ebenso sind auch Planung und Durchführung einer RCT zum direkten Vergleich von Macitentan mit der zVT PIT sowie indirekte Vergleiche gegenüber einzelnen Komponenten der zVT nicht möglich (vgl. Abschnitt 4.4.1 des Nutzendossiers). Das Ausmaß des bestehenden Zusatznutzens von Macitentan in der Zielpopulation ist damit gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV mit „nicht quantifizierbar“ anzunehmen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß der Fachinformation von Opsumit[®] ist das Anwendungsgebiet von Macitentan wie folgt definiert:

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

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

Demnach ist Macitentan für die Langzeitbehandlung von PAH-Patienten der WHO-/NYHA-Klassen II und III zugelassen. In der pivotalen Zulassungsstudie SERAPHIN konnte gezeigt werden, dass Macitentan langfristig das Risiko von Morbiditätsereignissen bei PAH-Patienten vermindert (siehe auch Modul 4). Dagegen hatten bisher in der PAH zugelassene Arzneimittel (mit Ausnahme von Selexipag (Upravi[®]) und Ambrisentan (Volibris[®])) ihre Wirksamkeit lediglich im Sinne einer kurzfristigen Verbesserung der $\Delta 6$ -MWD nachweisen können.

Die Zulassung erstreckt sich über nahezu alle Subgruppen der PAH und schließt insbesondere idiopathische PAH, erbliche PAH sowie mit Bindegewebsstörungen bzw. angeborenen Herzfehlern assoziierte PAH (mindestens ein Jahr nach Korrektur) ein.

Macitentan ist wirksam sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit einem PDE-5-I oder einem Prostanoid. Eine Vorbehandlung mit anderen Therapieverfahren ist nicht notwendig.

Gemäß den obigen Angaben wird die Zielpopulation von Macitentan (Opsumit[®]) wie folgt gefasst:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinationstherapie“

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In der Therapie der PAH bestand vor der Zulassung von Macitentan ein großer ungedeckter Bedarf nach Arzneimitteln, die nicht wie bis zu diesem Zeitpunkt üblich, anhand der Verbesserung der 6-MWD und auf Basis von zeitlich limitierten Studien in ausgewählten und i. d. R. kleinen PAH-Populationen zugelassen wurden. Zwar wurde die klinische Verschlechterung der PAH in der Vergangenheit mitunter in Form sekundärer Endpunkte untersucht, jedoch nie in klar definierter, valider Form oder über einen Zeitraum länger als 3–6 Monate. Weiterhin besteht ein Bedarf nach Arzneimitteln deren Sicherheit und Wirksamkeit auch in der Kombination mit anderen Wirkstoffen gezeigt wurde.

Durch Erreichen der Ziele der SERAPHIN-Studie, in der 742 PAH-Patienten über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren beobachtet wurden und in der zum ersten Mal ein rein aus klinisch relevanten Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen zusammengesetzter Kombinationsendpunkt Verwendung fand, deckt Macitentan diesen zum Zeitpunkt der Zulassung ungedeckten Bedarf nach einem Arzneimittel mit nachgewiesener Langzeitwirkung auf patientenrelevante Endpunkte ab. Aufgrund der Ergebnisse der präklinischen Studien kann hierbei keinesfalls davon ausgegangen werden, dass auch die bisher zugelassenen ERA die gleichen Ergebnisse in SERAPHIN gezeigt hätten. Ebenfalls ermöglichen die Ergebnisse der Studie Aussagen zur Wirksamkeit von Macitentan in Kombination mit weiteren PAH-Arzneimitteln wie PDE-5-Hemmern oder inhalierten Prostanoiden. Zudem zeigen die Resultate, dass Macitentan mit Blick auf die üblicherweise mit ERA assoziierten Nebenwirkungen Ödembildung und Leberwerterhöhung besser verträglich ist als andere zugelassene ERA.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinationstherapie	644–9.575
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinationstherapie	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	644–9.575	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinationstherapie	Jahr 1	
		28.399,51 €	18.289.284 € – 271.925.308 €
		Jahr 2	
		28.371,62 €	18.271.323 € – 271.658.262 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Die Darstellung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt die Tatsache, dass Macitentan ebenfalls im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie (entweder als Mono- oder Kombinationstherapie) angewendet wird. Es sind daher nicht die Jahrestherapiekosten, die bei der Behandlung eines Patienten mit Macitentan in Monotherapie entstehen, sondern vielmehr die verordnungsgewichteten Durchschnittsjahrestherapiekosten einer patientenindividuellen Therapie einschließlich Macitentan dargestellt. Nähere Erläuterungen zu dem gewählten Vorgehen finden sich in Abschnitt 3.3.5 des Nutzendossiers.</p> <p>¹) Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wurden mit Hilfe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Höhe von 644 bis 9.575 Patienten (vgl. Tabelle 1-9) berechnet.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Jahr 1
18.289.284 € – 271.925.308 €
Jahr 2
18.271.323 € – 271.658.262 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro¹
Kodierung^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinationstherapie		Jahr 1	
			28.399,51 €	18.289.284 € – 271.925.308 €
			Jahr 2	
			28.371,62 €	18.271.323 € – 271.658.262 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Darstellung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt die Tatsache, dass Macitentan ebenfalls im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie (entweder als Mono- oder Kombinationstherapie) angewendet wird. Es sind daher nicht die Jahrestherapiekosten, die bei der Behandlung eines Patienten mit Macitentan in Monotherapie entstehen, sondern vielmehr die verordnungsgewichteten Durchschnittsjahrestherapiekosten einer patientenindividuellen Therapie einschließlich Macitentan dargestellt. Nähere Erläuterungen zu dem gewählten Vorgehen finden sich in Abschnitt 3.3.5 des Nutzendossiers.

¹⁾ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wurden mit Hilfe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Höhe von 644 bis 9.575 Patienten (vgl. Tabelle 1-9) berechnet.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Jahr 1
18.289.284 € – 271.925.308 €
Jahr 2
18.271.323 € – 271.658.262 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinations-therapie	Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, in Mono- oder Kombinations-therapie	Jahr 1	
				29.510,11 €	19.004.511 € – 282.559.303 €
				Jahr 2	
				29.482,22 €	18.986.550 € – 282.292.257 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Darstellung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgt als Durchschnittsjahrestherapiekosten der einzelnen in der PAH zugelassenen Arzneimitteln gewichtet nach ihren aktuellen Verordnungshäufigkeiten (Datenquelle: IMS[®] LRx mit Stand Mai 2016). Um auch diejenigen Patienten berücksichtigen zu können, die in der derzeitigen Versorgungssituation mit Macitentan (in Mono- oder Kombinationstherapie) behandelt werden, wird im Kostenmodell fiktiv eine Behandlung mit Bosentan und Ambrisentan angenommen. Die Aufteilung der Verordnungen von Bosentan und Ambrisentan für die fiktive Behandlung richtet sich nach dem Verhältnis der beiden Wirkstoffe in der derzeitigen Versorgungssituation und beträgt 73:27. Nähere Erläuterungen zu dem gewählten Vorgehen finden sich in Abschnitt 3.3.5 des Nutzendossiers.

¹) Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wurden mit Hilfe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Höhe von 644 bis 9.575 Patienten (vgl. Tabelle 1-9) berechnet.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Der folgende Abschnitt gibt eine Zusammenfassung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Macitentan. Details sind Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers zu entnehmen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung von Macitentan (Opsumit®) ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gemäß Fachinformation.

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

Vor und ggf. während der Behandlung mit Macitentan sollten Kontrollen der Leberenzymwerte und der Hämoglobinwerte durchgeführt werden. Während der Behandlung sollte zudem auf Anzeichen einer Leberschädigung geachtet werden.

Besondere Notfallmaßnahmen ergaben sich aus der Fachinformation nicht.

Als Bedingungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Macitentan, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, beschreibt der Zulassungsbescheid im Wesentlichen zwei Maßnahmen:

- der pharmazeutische Hersteller soll in Zusammenarbeit mit den nationalen Zulassungsbehörden ein kontrolliertes Distributionssystem vor dem erstmaligen Inverkehrbringen von Macitentan etablieren
- der pharmazeutische Hersteller soll sicherstellen, dass alle Ärzte, die beabsichtigen Macitentan zu verordnen, vor der erstmaligen Verordnung ein Verschreiber-Kit zur Verfügung gestellt wird (nähere Informationen zum Verschreiber-Kit finden sich in Modul 3.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und der im European Public Assessment Report (EPAR) enthaltenen Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden Risiken:

- Anämie
- Hepatotoxizität
- Teratogenität
- Symptomatische Hypotonie
- Thrombozytopenie
- Leukopenie
- Menstruale Störungen
- Ovarialzysten
- Lungenödeme, die mit PVOD assoziiert sind
- Testikuläre Störungen und männliche Infertilität
- Off-label-Anwendung
- Fehlende Erkenntnisse zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten, bei älteren Patienten (> 75 Jahre), bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und/oder Dialysebehandlung

Die hier genannten Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation adressiert. Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen der drei erstgenannten Risiken sind ein kontrolliertes Distributionssystem und weitere Instrumente zur Risikominimierung (HCP-Broschüre, Verschreibungsscheckliste, Patientenkarte) vorgesehen.

Von der Fachinformation, dem Zulassungsbescheid oder dem EPAR abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Macitentan (Opsumit®) sind zurzeit nicht bekannt.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.