

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Macitentan (Opsumit[®])

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Modul 3 A

Langzeitbehandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Monotherapie oder in Kombination

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	132
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	134
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	138
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	140
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	143
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	143
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	149
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	149
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	150
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	152
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	153
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	153

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ursachen der PAH	16
Tabelle 3-2: Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach WHO/NYHA.....	21
Tabelle 3-3: Begleiterkrankung bei 2.438 Patienten mit PAH im REVEAL-Register zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung.....	23
Tabelle 3-4: Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH anhand der Auswertung des COMPERA-Registers	39
Tabelle 3-5: Abschätzung der Prävalenz der PAH anhand der Verordnungen PAH-spezifischer Arzneimittel in der IMS [®] LRx-Datenbank	42
Tabelle 3-6: Geschätzte Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der PAH (WHO-/NYHA-Klassen II und III) in Deutschland	44
Tabelle 3-7: Prognose der Patientenzahlen in der PAH bis 2020	45
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch von Selexipag	73
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr	86
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	90
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	106
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten der Kontrazeption.....	115
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	116
Tabelle 3-20: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	122
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	132
Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung	151

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Historie der Klassifizierung des pulmonalen Hochdrucks	15
Abbildung 3-2: Vaskuläre Umbauprozesse der Pulmonalarterien in der PAH.....	17
Abbildung 3-3: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind	19
Abbildung 3-4: Verteilung des ET _B -Rezeptors in den verschiedenen Schichten der kleinen pulmonalen Arterien.....	20
Abbildung 3-5: Diagramm der PAH-Progression über die Zeit	22
Abbildung 3-6: Vergleich der Überlebensraten vom Zeitpunkt der Diagnose für PAH und verschiedene Krebstypen.....	26
Abbildung 3-7: Überlebensraten von PAH-Patienten nach WHO-/NYHA-Klassen.....	27
Abbildung 3-8: Vergleich der relativen Belastung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen PAH und sieben anderen schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Krankheiten.	29
Abbildung 3-9: Therapieschema in der PAH	33
Abbildung 3-10: Entwicklung des relativen Anteils an Patienten mit ERA-Verordnung seit Markteinführung von Macitentan (Opsumit®).....	135

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke (six minute walking distance)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
APAH	Assoziierte PAH
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
cAMP	cyclisches Adenosin-Monophosphat
CEC	Critical Event Committee
cGMP	cyclisches Guanosin-Monophosphat
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
DDD	Defined Daily Dose
DP-Rezeptor	PGD ₂ -Rezeptor
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission (European Commission)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EP-Rezeptor	PGE ₂ -Rezeptor
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society for Cardiology
EU	Europäische Union
FC	Funktionsklasse (functional class)
FP-Rezeptor	PGF _{2α} -Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HPAH	Angeborene bzw. hereditäre PAH
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
i. v.	intravenös
IPAH	Idiopathische PAH
IP-Rezeptor	Prostacyclin (PGD ₂)-Rezeptor
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
mPAP	Pulmonal arterieller Mitteldruck (mean pulmonary arterial pressure)
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PCH	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PCWP	Pulmonaler Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PDE-5(-I)	Phosphodiesterase-5(-Inhibitor)
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ (Prostacyclin)
PH	Pulmonale Hypertonie
PHQ-8	Patient Healthcare Questionnaire 8
PIT	Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
PKV	Private Krankenversicherung
PPH	primäre PH
PPHN	persistierende PH des Neugeborenen
PVH	pulmonal venöse Hypertonie
PVOD	pulmonale Venenverschlusskrankheit
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vesicular resistance)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
REVEAL	Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management
s. c.	subkutan

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
sGCS	Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulator (soluble guanylate cyclase stimulator)
TXA ₂	Thromboxan A ₂
TX-Rezeptor	TXA ₂ -Rezeptor
ULN	Oberer Normwert (upper limit of normal)
WHO	World Health Organization
WU	Wood Units
Δ6-MWD	Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei Macitentan (Opsumit®) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Umsatz von 50 Millionen Euro, so ist abweichend von § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V drei Monate nach Aufforderung durch den G-BA der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V nachzuweisen.

Der G-BA hat mit Schreiben vom 13.07.2016 Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH darüber informiert, dass der Umsatz mit Macitentan (Opsumit®) zu Lasten der GKV einen Betrag von 50 Millionen Euro überschritten hat [1]. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V ist damit der 13.10.2016.

Laut Fachinformation von Opsumit® ist Macitentan zugelassen:

- zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten der WHO-/NYHA-Klassen II und III (in Mono- oder in Kombinationstherapie) [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie von Macitentan in diesem Anwendungsgebiet ist:

- **eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.**

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 [3].

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.*
- *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 [3, 4], 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 [5]) 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.

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 in Tabelle 3-21 einbezogen.

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird gefolgt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Definition des Anwendungsgebietes von Opsumit® wurde der aktuell gültigen Fachinformation entnommen.

Benennung und Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Macitentan folgt der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch vom 14.12.2015.

Zeitpunkt des Aufrufs und maßgeblicher Zeitpunkt zur Einreichung des Nutzendossiers wurden dem Schreiben des G-BA vom 13.07.2016 entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Macitentan.
2. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-141. Wirkstoff: Macitentan.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-021. Wirkstoff: Selexipag.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beratungsanforderung 2015-B-021 / Formale Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 Verfo - Dossier vom 09.05.2016. Selexipag zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie. Abweichung des Anwendungsgebiets der Positive Opinion von dem der Beratungsanforderung: Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) handelt es sich um eine seltene, chronisch verlaufende Erkrankung der Pulmonalarterien, die u.a. gekennzeichnet ist durch verstärkte Vasokonstriktion, Entzündungsreaktionen und vermehrte Proliferation in den distalen Abschnitten der Arterien der Lunge. Unbehandelt führt die PAH zu einem progressiven Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands (*pulmonary vascular resistance*, PVR) und damit letztlich zum Rechtsherzversagen und zum vorzeitigen Tod [1].

Im weiteren Verlauf dieses Abschnitts werden Definition, Einteilung und Ursachen der PAH, zugrundeliegende Pathophysiologie sowie die daraus resultierende Symptomatik und der natürliche Verlauf der Krankheit dargestellt. Schließlich wird die Zielpopulation im Sinne dieses Dossiers definiert.

Definition, Einteilung und Ursachen

Die PAH ist definiert durch das Vorliegen eines mittels Rechtsherzkatheters bestimmten präkapillären pulmonalen Hochdrucks mit einem pulmonal arteriellen Mitteldruck (*mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) ≥ 25 mmHg, einem pulmonalen Verschlussdruck ≤ 15 mmHg (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP), einer PVR > 3 WU sowie einer normalen oder reduzierten Herzauswurfleistung [2].

Die gegenwärtige Klassifizierung des pulmonalen Hochdrucks (PH), die auch die PAH mit einschließt, folgt dem Klassifikationssystem des 5. PH-Weltsymposiums, das 2013 in Nizza, Frankreich, abgehalten wurde [3]. Diese Klassifikation, die u.a. auch der aktuellen europäischen Leitlinie von ESC und ERS zugrunde liegt [2], erlaubt es den Ärzten, innerhalb einer Gruppe von Erkrankungen, die sich in ihrer Symptomatik und Pathophysiologie sehr ähneln, genaue und differenzierte Diagnosen zu stellen, und dient somit auch der anschließenden Entscheidung für die geeignete Therapie. Basierend auf den Ätiologien und pathophysiologischen Mechanismen werden die unterschiedlichen Formen der PH in der Nizza-Klassifikation in fünf Gruppen unterteilt. Dabei sind in Gruppe 1 alle Erkrankungen als pulmonal arterielle Hypertonie zusammengefasst, die durch ein ähnliches klinisches Profil und nahezu die gleichen pathologischen Veränderungen der distalen pulmonalen Arterien gekennzeichnet sind, jedoch unterschiedliche Ursachen haben [3, 4].

Die Nizza-Klassifikation stellt den heutigen Stand eines Entwicklungsprozesses dar, der 1973 mit der Originalklassifikation durch die WHO im Rahmen der ersten PH-Weltkonferenz begonnen wurde (siehe Abbildung 3-1). Zu diesem Zeitpunkt wurde in der PH lediglich unterschieden zwischen einerseits primärer PH, einer Diagnose, die durch Ausschluss aller bekannten Gründe der PH zustande kam, und andererseits sekundärer PH, die durch das Vorhandensein einer identifizierbaren Grunderkrankung oder eines Risikofaktors definiert war [5]. 1998 kam es in Evian erstmals zu einer umfassenden Reklassifizierung dieses WHO-Systems, das in weiteren Konferenzen zunehmend verfeinert wurde [5]. In der aktuellen Nizza-Klassifikation entsprechen die ursprünglich als primäre PH klassifizierten Störungen den Kategorien der idiopathischen PAH (IPAH) und der angeborenen bzw. hereditären PAH (*hereditary* PAH, HPAH). Die Zuordnung der ehemaligen Gruppe der sekundären PH zu heute anerkannten Subgruppen stellt sich ungleich schwieriger dar, da diese sowohl Patienten mit PAH als auch Patienten mit anderen Formen der PH enthält (vergleiche auch Abbildung 3-1) [3, 6].

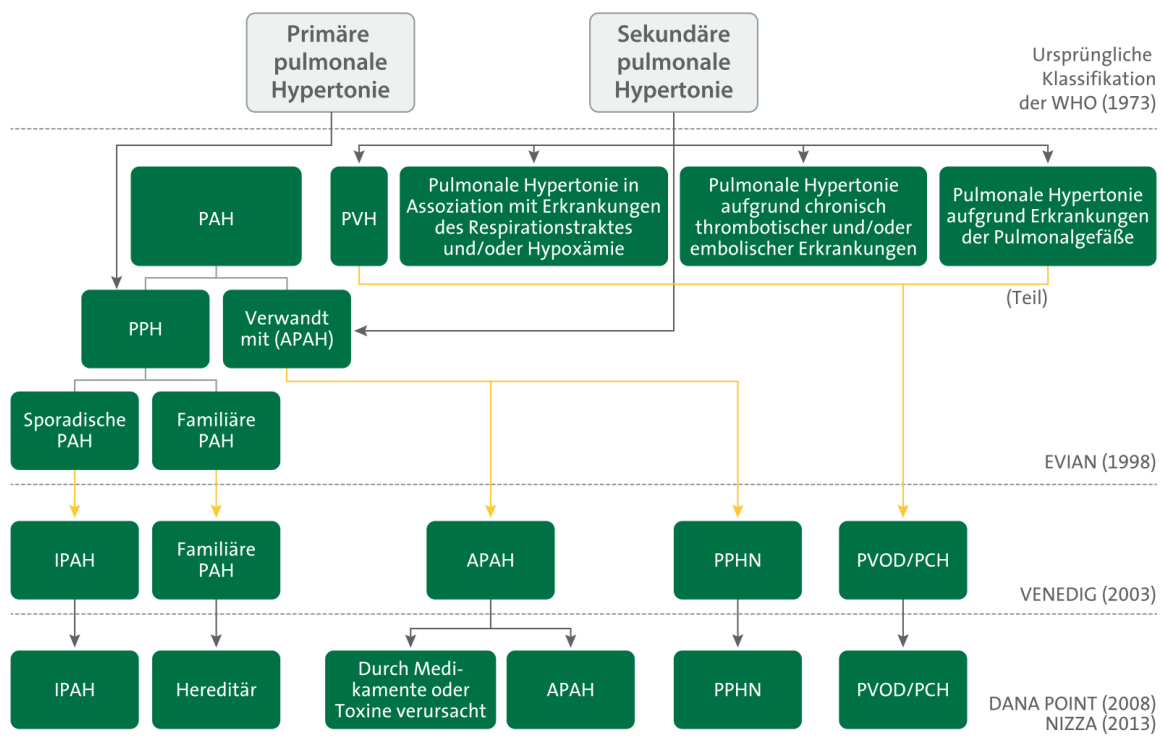


Abbildung 3-1: Historie der Klassifizierung des pulmonalen Hochdrucks

Nach Simonneau et al. 2004, Simonneau et al. 2009 und Simonneau et al. 2013 [3, 5, 6]. APAH – assoziierte PAH, IPAH – idiopathische PAH, PAH – pulmonal arterielle Hypertonie, PCH – pulmonale kapilläre Hämangiomatose, PH – pulmonale Hypertonie, PPH – primäre PH, PPHN – persistierende PH des Neugeborenen, PVH – pulmonal venöse Hypertonie, PVOD – pulmonale Venenverschlusskrankheit

Die Ursachen der PAH werden weitestgehend ebenfalls durch das Klassifikationssystem nach Nizza wiedergegeben. Bekannte Risikofaktoren, die zur Erkrankung der PAH führen können, sind u.a. Bedingungen, mit denen die PAH assoziiert ist wie z.B. verschiedene Bindegewbserkrankungen, portaler Hochdruck, angeborene Herzfehler und HIV-Infektion (zusammengefasst als APAH), aber auch die Exposition mit verschiedenen Toxinen oder Medikamenten bzw. Drogen inklusive einiger appetitmindernder Stoffe und des toxischen Rapsöls (zusammengefasst als „durch Medikamente oder Toxine verursachte PAH“). Dem gegenüber steht die idiopathische PAH, der keine bekannte Ursache zugeordnet werden kann (vgl. auch Tabelle 3-1) [6].

Tabelle 3-1: Ursachen der PAH

Ätiologie	Ursache
Idiopathische PAH	Es kann keine bekannte Ursache zugeordnet werden
Angeborene PAH	In etwa 80 % aller Fälle von angeborener PAH konnte eine Veränderung des Gens für den bone morphogenetic protein receptor 2 identifiziert werden. Das Vorliegen einer solchen Genmutation alleine führt jedoch nicht zwangsläufig zur Erkrankung, an deren Ausbruch scheinen noch weitere Faktoren beteiligt. Weitere Mutationen wie z. B. bei den Genen für das Mantelprotein Caveolin-1 oder das Kaliumkanalprotein KCNK3 wurden ebenfalls beobachtet.
Assoziierte PAH	In Verbindung mit Bindegewebs-erkrankungen Der Begriff Bindegewebserkrankungen umfasst eine Reihe verschiedener Erkrankungen, deren einendes Merkmal ist, dass sie hauptsächlich das Bindegewebe des Körpers betreffen. Neben der Haut, den Gelenken, den Bändern und den Muskeln beeinträchtigen sie jedoch auch die Funktion innerer Organe. Im Verlauf von Bindegewebserkrankungen wie z. B. der systemischen Sklerose kommt es im Körper zum Umbau und zur Proliferation des Bindegewebes. Wenn diese pathologischen Veränderungen auch die Pulmonalarterien betreffen, kommt es zur PAH. In Verbindung mit HIV Bei Patienten, bei denen eine HIV-Infektion festgestellt wurde, kommt es in 0,5 % der Fälle zusätzlich zur Entstehung pulmonal arteriellen Hochdrucks. Der Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen ist unklar. In Verbindung mit portalem Hochdruck 20 % aller Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, sind zusätzlich von einer PAH betroffen. Der Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen ist unklar. In Verbindung mit angeborenem Herzfehler Bei angeborenen Herzfehlern kann es aufgrund der Verbindung zwischen Körper- und Lungenkreislauf durch einen Shunt zu einer vermehrten Durchblutung im Bereich der Lunge kommen. Dies hat wiederum eine pulmonal arterielle Hypertonie zur Folge. In besonders schweren Fällen kann der Widerstand im Lungenkreislauf höher werden als im Körperkreislauf, sodass das Blut unter Umgehung der Lunge, d. h. ohne mit Sauerstoff versorgt worden zu sein, in den Körperkreislauf gelangt (Eisenmenger-Reaktion). In manchen Fällen entwickelt sich die PAH zudem auch nach erfolgreicher Operation eines angeborenen Herzfehlers.
Durch Medikamente oder Toxine verursachte PAH	Bestimmte Medikamente können nach Einnahme zur Entwicklung einer PAH führen. Insbesondere wurde in den 1960er-Jahren ein vermehrtes Auftreten von PAH nach der Einnahme von Appetitzüglern beobachtet (die heutzutage jedoch nicht mehr erhältlich sind). Aber auch bestimmte Drogen wie z. B. Kokain oder Toxine wie das toxische Rapsöl werden mit der Entwicklung einer PAH assoziiert.
Sonstige Formen der PAH	Neben den bereits genannten Ursachen kann die PAH auch durch Schistosomiasis, durch chronisch hämolytische Anämien (wie z. B. Sichelzellanämie) oder andere seltene Erkrankungen ausgelöst werden.
Quelle: Simonneau et al. 2013 [3]	

Auch wenn die verschiedenen PAH-Subgruppen aus biologischer Sicht nicht als identisch zu sehen sind, so gilt doch als allgemeiner Konsens unter Experten, dass sie sich durch genügend große Ähnlichkeit in ihrer Pathophysiologie auszeichnen, um sie in klinischen Studien zusammen untersuchen zu können [7]. In der Betrachtung von Studien aus unterschiedlichen Zeiträumen gilt es jedoch zu beachten, dass mögliche Unterschiede in der Patientenpopulation

durch die historisch unterschiedlichen Klassifikationen eine Interpretation der Ergebnisse erschweren könnten.

Pathophysiologie

Morbidität und Mortalität in der PAH sind Folgen der fortschreitenden Umgestaltung der pulmonalen Arteriolen [8], deren Hauptausprägungen Muskularisierung der präkapillären Arteriolen, Zellproliferation in der Intima, Verdickung der Media infolge einer gesteigerten Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäße sowie angioproliferative, plexiforme Läsionen (ungesteuerte Proliferation der Endothelzellen) sind [9] (Abbildung 3-2). Aufgrund dieser pathologischen Veränderungen kommt es zu einem Anstieg des PVR, was wiederum einen Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast zur Folge hat [10]. Die Patienten werden in der Regel dann symptomatisch, wenn der rechte Ventrikel nicht genügend Druck aufbauen kann, um das Blutvolumen, das zur Aufrechterhaltung eines normalen Herzzeitvolumens erforderlich ist, gegen den erhöhten Widerstand vollständig in die Lungenarterien zu pumpen, und daher das Herzzeitvolumen nicht in ausreichender Weise erhöht werden kann, um dem Sauerstoffbedarf zu entsprechen [11]. Initial präsentieren sich die Patienten daher durch unspezifische kardiopulmonale Symptome wie z. B. Dyspnoe unter Belastung, Müdigkeit, Brustschmerzen, Synkopen, Palpitation und Ödeme in den unteren Extremitäten [12].

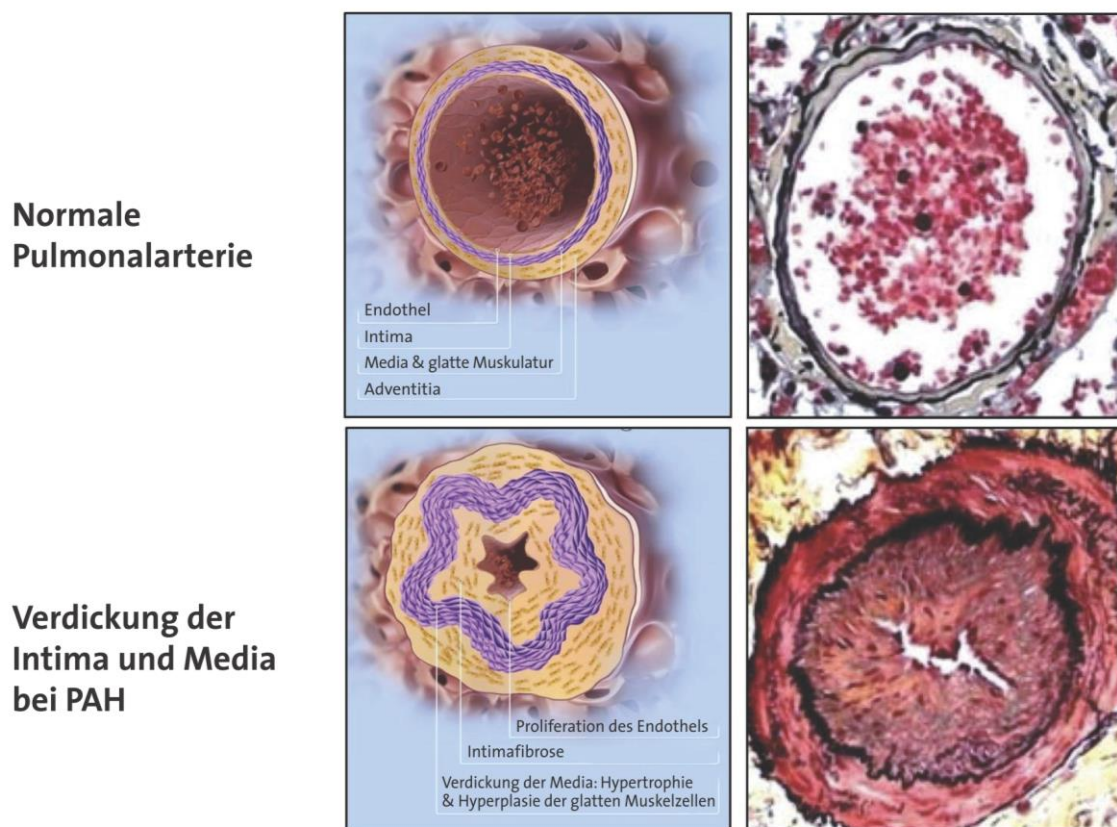


Abbildung 3-2: Vaskuläre Umbauprozesse der Pulmonalarterien in der PAH

Die zur Behandlung der PAH zur Verfügung stehenden Therapien basieren auf den der Krankheit zugrunde liegenden molekular-physiologischen Pathomechanismen, die sich als sehr komplex und multimodal darstellen [13]. Zu den molekularen Faktoren, die zur Vasokonstriktion und zur vaskulären Zellproliferation beitragen, zählen die Überexpression des starken Vasokonstriktors Endothelin sowie die verminderte Synthese der physiologischen Vasodilatoren Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin [13].

Wie in Modul 2.1 bereits beschrieben, wirken die verschiedenen PAH-Therapeutika hierbei auf unterschiedliche Signaltransduktionswege (Abbildung 3-3).

Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), zu denen u.a. Macitentan zählt, interagieren mit den Endothelin-Rezeptoren ET_A und ET_B und inhibieren dadurch die Wirkung von Endothelin-1 (ET-1), die für verstärkte Vasokonstriktion, Proliferation der glatten Muskelzellen, Inflammation und Fibrose verantwortlich ist [14].

Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) wiederum, zu denen u. a. Sildenafil zählt, inhibieren die PDE-5-vermittelte Degradation des cyclischen Guanosin-Monophosphats (cGMP), ein entscheidendes Second-Messenger-Molekül des NO-Signalweges, und verstärken somit die vasodilatatorische, antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung des NO [15]. Auf den gleichen Signalweg nimmt auch eine zweite Wirkstoffklasse, die Klasse der Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (*soluble guanylate cyclase stimulator*, sGCS) Einfluss, deren einziger bisher zugelassener Vertreter Riociguat ist. Im Gegensatz zu den PDE-5-I hemmt Riociguat jedoch nicht den Abbau von cGMP, sondern stimuliert stattdessen die Synthese dieses Second-Messenger-Moleküls [16].

Substanzen aus der Klasse der Prostanoiden schließlich, zu denen Epoprostenol und die Prostacyclin-Analoga zählen, führen zu einer Aktivierung des Prostacyclin-Weges, was durch Induktion der Produktion des Second Messengers cyclisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) zur Entspannung der glatten Muskulatur, zur Inhibition der Proliferation glatter Muskelzellen sowie zur Inhibition der Thrombozytenaktivität führt [15]. Selexipag, ein weiterer Wirkstoff, ist mit den Prostanoiden zwar insofern funktionell verwandt, als dass es ebenfalls den Prostacyclin-Weg anspricht, unterscheidet sich als selektiver Nicht-Prostanoid-Agonist des IP-Rezeptors strukturell und pharmakologisch aber stark von dieser Wirkstoffklasse [17].

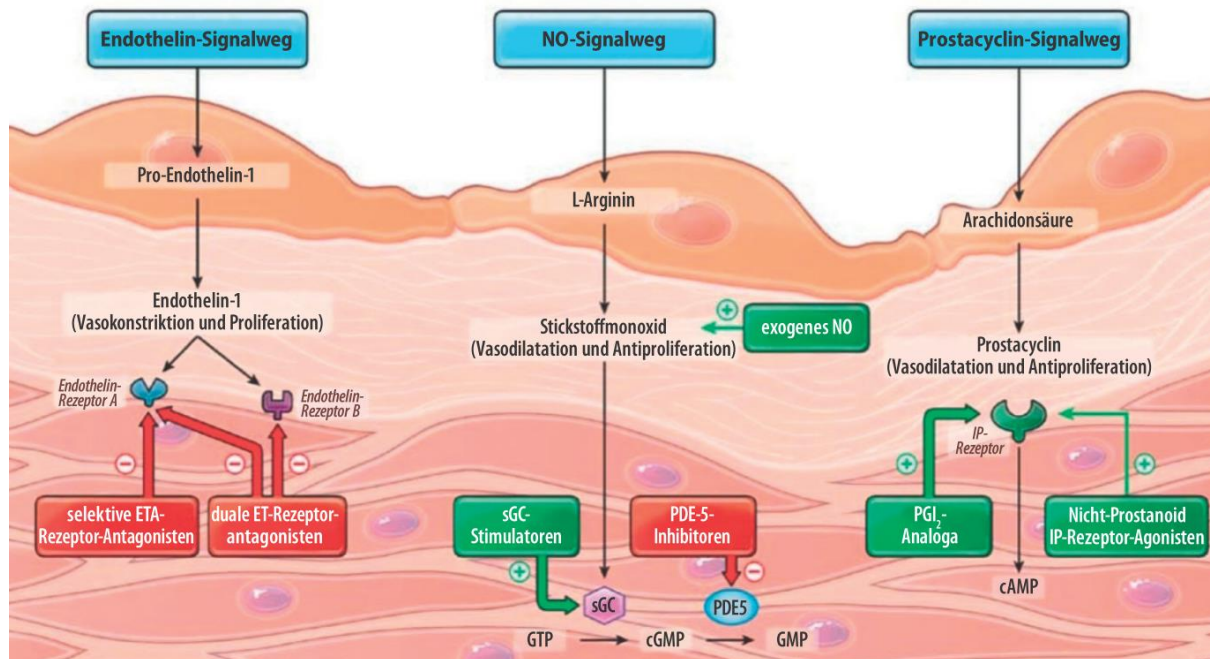


Abbildung 3-3: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind

Pluszeichen bedeuten einen aktivierenden Effekt, Minuszeichen einen inhibierenden Effekt. Quelle: Übersetzt aus Humbert et al. 2014 [18]. cAMP – cyclisches Adenosin-Monophosphat, cGMP – cyclisches Guanosin-Monophosphat, ET-Rezeptor – Endothelin-Rezeptor, PDE-5 – Phosphodiesterase-5, sGC – lösliche Guanylatcyclase, PGI₂ – Prostaglandin I₂ (Prostacyclin), IP-Rezeptor – Prostacyclin-Rezeptor

Die Rolle Endothelin-Signalwegs in der Pathogenese der PAH

ET-1 ist einer der wirkungsvollsten Vasokonstriktoren und bei bestehendem Ungleichgewicht, d.h. bei einem pathologischen Geschehen u.a. verantwortlich für umfangreiche Umbauprozesse der Gefäße und des interstitiellen Gewebes in der Lunge [19]. Es konnte gezeigt werden, dass die ET-1-Plasmaspiegel bei Patienten mit verschiedenen Formen der PAH drei- bis vierfach höher liegen als das physiologisch auftretende obere Limit [20-23]. Zusätzlich zum Anstieg von ET-1 im Plasma konnten auch Hinweise gefunden werden, die für eine Aktivierung und Fehlregulation des ET-Systems innerhalb der Lunge sprechen. So konnten in endothelialen Zellen aus vaskulären Läsionen erhöhte Mengen der ET-1-mRNA und des korrespondierenden Proteins festgestellt werden [24]; gleichzeitig ist die Clearance von ET-1 in den pulmonalen Gefäßen bei Patienten mit PAH reduziert [25]. Erhöhte Spiegel von ET-1 in Lunge und Plasma korrelieren hierbei mit der Schwere des pulmonal arteriellen Bluthochdrucks und auch mit der Prognose der PAH [20, 26].

Die durch ET-1 induzierten schädlichen Effekte in der PAH werden durch zwei ET-1-Rezeptorsubtypen vermittelt: ET_A und ET_B [14, 27-30] (vergleiche auch Abbildung 3-3). Unter physiologischen Bedingungen ist der ET_A-Rezeptor überwiegend auf den glatten Muskelzellen exprimiert und für Vasokonstriktion und Zellhypertrophie verantwortlich. Der ET_B-Rezeptor hingegen ist vor allem auf den Zellen des vaskulären Endothels zu finden und vermittelt dort eine Vasodilatation (durch Freisetzung von NO) sowie die ET-1-Clearance

[31, 32]. Unter den pathologischen Bedingungen der PAH ist diese Verteilung jedoch verändert: ET_B ist nun auf den Endothelzellen vermindert exprimiert, während auf den Fibroblasten und den Zellen der glatten Muskulatur eine verstärkte Expression zu beobachten ist [33-35] (Abbildung 3-4). Dies erklärt möglicherweise auch die verminderte Clearance von ET-1 bei der PAH.

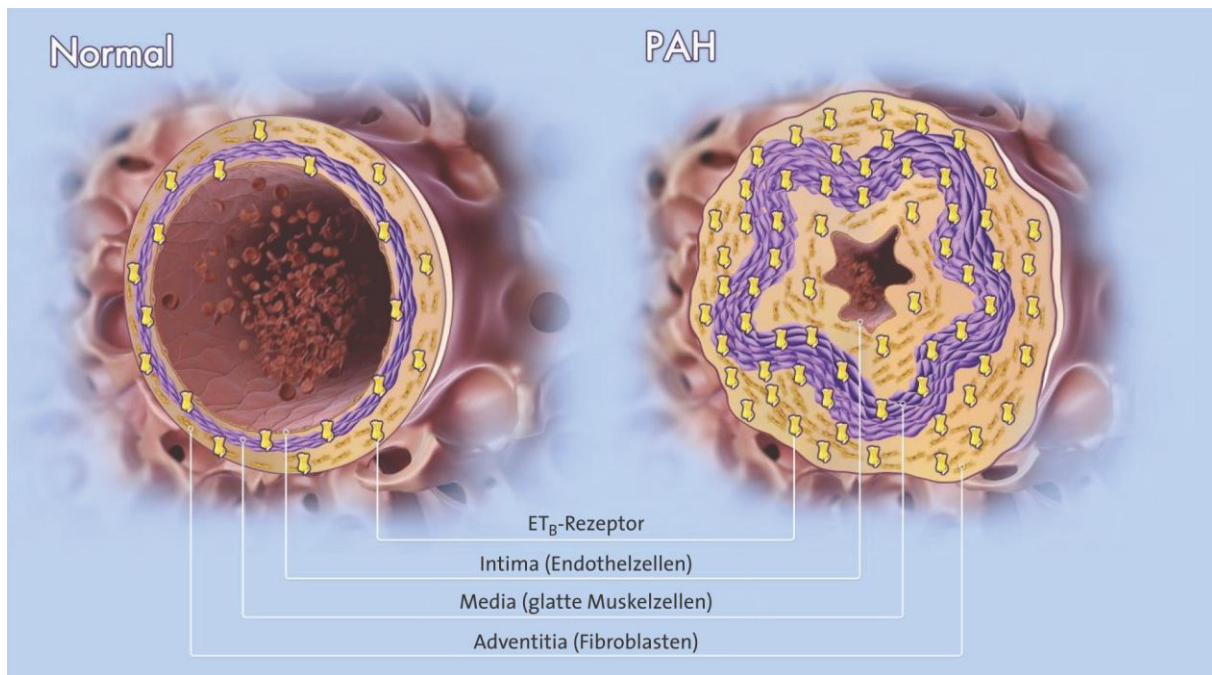


Abbildung 3-4: Verteilung des ET_B -Rezeptors in den verschiedenen Schichten der kleinen pulmonalen Arterien

ET – Endothelin

Obwohl sie unter physiologischen Bedingungen gegenläufige Funktionen erfüllen, können ET_A - und ET_B -Rezeptoren auf den Zellen der glatten Muskulatur konstitutive Heterodimere bilden und somit einen insgesamt gefäßverengenden Effekt auslösen [36]. Wie sich zudem herausgestellt hat, besteht zwischen ET_A und ET_B ein Crosstalk, der es dem ET-System ermöglicht, die selektive Antagonisierung nur einer der beiden Rezeptorsubtypen durch die Aktivität des jeweils anderen auszugleichen [14, 37-39]. Entsprechend führt die selektive Blockade nur eines der beiden Rezeptorsubtypen nicht zu einer vollständigen Inhibition der durch ET-1 hervorgerufenen Effekte auf Fibrose [27, 40] oder Vasokonstriktion [28, 37, 39].

Symptomatik

Die Symptomatik der PAH ist unspezifisch; häufige Symptome sind Dyspnoe, Erschöpfung, Schwäche, Palpitation und Vergrößerungen des Bauchumfangs durch Wassereinlagerungen [1]. In weniger fortgeschrittenen Fällen treten die Symptome lediglich unter Belastung auf. Unter diesen Symptomen stellen insbesondere die schleichend zunehmende Dyspnoe unter Belastung sowie rasche Ermüdung und verminderte Leistungsfähigkeit die vorherrschenden Symptome dar [1, 12]. Etwa ein Drittel der Patienten erfährt zudem eine Angina pectoris, ein ähnlich großer Anteil erleidet eine oder wiederholte Synkopen [41]. PAH-Patienten neigen

weiterhin zur Entwicklung von Pneumonien, die die Todesursache in 7 % aller Fälle darstellen [1].

Weil Patienten in frühen Stadien der PAH oft asymptomatisch sind oder nur milde, unspezifische Symptome aufweisen (die zudem fälschlicherweise anderen, häufiger auftretenden Krankheiten wie z. B. Asthma zugeordnet werden [42]), kommt es oft zu einer verzögerten Diagnose, sodass die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine deutlich fortgeschrittene Erkrankung der pulmonalen Gefäße mit funktionalen und hämodynamischen Einschränkungen aufweisen [43-45]. Jedoch schließt auch eine rasche Diagnose nicht aus, dass schwerwiegende Symptome auftreten können, da die Krankheitsprogression in Einzelfällen schnell sein kann. Dies lässt sich aus der Betrachtung der Zeit bis zur Therapieeskalation (im Sinne einer Add-on-Therapie) bei inzidenten Patienten ableiten [46].

Der Schweregrad der PAH (genauer: der Schweregrad der Symptome der PAH) wird üblicherweise nach der funktionellen Klassifizierung der World Health Organization (WHO) bzw. der New York Heart Association (NYHA) beschrieben. Die verschiedenen funktionellen Klassen (*functional class*, FC) und ihre Definitionen sind in Tabelle 3-2 dargestellt und reichen von I (keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit) bis IV (Unvermögen der Ausführung jeglicher körperlicher Aktivitäten ohne Symptome).

Zur Benennung der *functional class* ist im Deutschen derzeit noch der Begriff „WHO-/NYHA-Klasse“ üblich, jedoch etabliert sich auch hier zunehmend die Verwendung des international gebräuchlicheren Ausdrucks „WHO-FC“.

Tabelle 3-2: Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach WHO/NYHA

WHO-/NYHA-Klasse	Definition
I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, aber ohne daraus resultierende Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Normale körperliche Aktivitäten verursachen keine übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden leichten Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden bemerkenswerten Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Weniger als normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.
IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unvermögen zur Ausführung jeglicher körperlicher Aktivitäten, ohne dass sich Symptome einstellen. Es zeigen sich Anzeichen des Rechts-Herz-Versagens. Dyspnoe und Erschöpfung können sich bereits in Ruhe einstellen. Das Unbehagen wird durch körperliche Aktivität weiter gesteigert.
Quelle: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der PH (ESC/ERS) [2]	

Natürlicher Verlauf

Wie bereits weiter oben aufgeführt wurde, sind unter dem Sammelbegriff der PAH verschiedene Einzelstörungen zusammengefasst, die sich durch ein ähnliches klinisches Profil und nahezu die gleichen pathologischen Veränderungen der distalen pulmonalen Arterien auszeichnen, jedoch durch unterschiedliche Ursachen bedingt sind [4].

Für alle Ausprägungen der PAH gilt jedoch, dass es schnell zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommen kann, wenn die PAH nicht frühzeitig diagnostiziert wird bzw. unbehandelt bleibt [47]. Unbehandelt führt die Erkrankung im Median in weniger als drei Jahren nach Diagnose zum Tod, und selbst unter moderner Therapie (gemäß einer Auswertung des US-amerikanischen REVEAL-Registers) beträgt die Mortalitätsrate noch 9,5% innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung [47, 48] (vgl. auch Abschnitt Mortalität). Abbildung 3-1 zeigt die Progression der PAH über die Zeit, bestimmt anhand hämodynamischer Parameter. Wie zu erkennen ist, kommt es zu einer progredienten Verschlechterung dieser Parameter, was einem frühzeitigen Fortschreiten der PAH entspricht. Da die pathophysiologischen Veränderungen der Gefäße jedoch über längere Zeit kompensiert werden können, bleibt der Patient währenddessen i. d. R. lange asymptomatisch oder zeigt nur unspezifische oder subtile Zeichen der PAH. Die Abbildung zeigt aber auch, dass bereits Patienten mit milder Symptomatik eine Verschlechterung in der Hämodynamik aufweisen, wie z. B. erhöhten PVR und mPAP.

Im weiteren Verlauf kommt es schließlich zum dekompenzierten Rechtsherzversagen und dabei zur Flüssigkeitsretention, zu erhöhtem zentralvenösem Blutdruck, venösem Rückstau in die abdominalen Organe (z. B. Leber) sowie zu peripheren Ödemen und Ascites [1, 41].

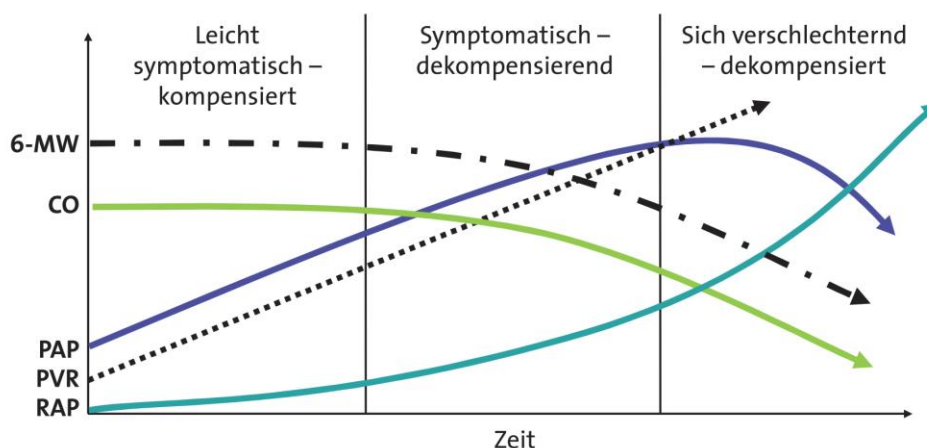


Abbildung 3-5: Diagramm der PAH-Progression über die Zeit

Quelle: Adaptiert nach Domenighetti 2007 [49]; 6-MW – Sechsen-Minuten-Gehstrecke, CO – Herzzeitvolumen (*cardiac output*), PAP – pulmonal arterieller Blutdruck (*pulmonary arterial pressure*), PVR – pulmonaler Gefäßwiderstand (*pulmonary vascular resistance*), RAP – rechter Vorhofdruck (*right atrial pressure*)

Komorbiditäten

Patienten mit PAH zeichnen sich durch eine hohe Rate verschiedener Begleiterkrankungen aus, zu denen u. a. systemischer Bluthochdruck, Fettleibigkeit, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, Schlafapnoe, Schilddrüsenerkrankungen und Diabetes gehören (vgl. Tabelle 3-3). Diese hohe Rate hat letztlich zur Folge, dass die Behandlung der PAH erschwert wird und eine Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten nur erschwert möglich ist. Eine Analyse der US-amerikanischen PAH-Patienten im REVEAL-Register hat zudem ergeben, dass Diabetes oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) als Begleiterkrankungen der PAH das Mortalitätsrisiko signifikant erhöhen [50].

Tabelle 3-3: Begleiterkrankung bei 2.438 Patienten mit PAH im REVEAL-Register zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung

Begleiterkrankung	n (%)
Systemischer Bluthochdruck	980 (40,2)
Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m ²)	697 (33,3)
Bindegewebserkrankungen	705 (28,9)
Sklerodermie	415 (17,0)
Andere	273 (11,2)
Lupus	155 (6,4)
Rheumatoide Arthritis	86 (3,5)
Klinische Depression	615 (25,2)
Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung	533 (21,9)
Schlafapnoe	484 (21,0)
Schilddrüsenerkrankung	527 (21,6)
Diabetes, insgesamt	293 (12,0)
Typ 1	34 (1,4)
Typ 2	259 (10,6)
Ischämisches, kardiovaskuläres Ereignis	227 (9,3)
Krebs (ohne Hautkrebs)	148 (6,1)
Herzklappenerkrankung	116 (4,8)
Zirrhose	151 (6,2)
Niereninsuffizienz	109 (4,5)
Vorgeschichte mit Lungenembolie	168 (6,9)
Vorgeschichte mit tiefer Venenthrombose	145 (5,9)
Kardiomyopathie (dilativ)	24 (1,0)
Quelle: Aus Badesch et al. [44]	

Mortalität

Aussagen zum Überleben von PAH-Patienten im Zeitalter vor der Einführung PAH-spezifischer Arzneimittel lassen sich aus dem Patientenregister zur Charakterisierung der primären PH des National Institutes of Health (NIH) ableiten [47]. In dieses Register wurden von 1981 bis 1985 194 Patienten mit primärer PH aufgenommen, von denen 29 % der WHO-/NYHA-Klasse II und 71 % der Klasse III oder IV angehörten [51]. Patienten in diesem Register wiesen eine mediane Überlebenszeit [95 % KI] von 2,8 Jahren [1,9; 3,7 Jahre] bzw. Überlebensraten von 68 %, 48 % und 34 % nach 1, 3 bzw. 5 Jahren auf [47]. Ähnliche Daten zur Mortalität unbehandelter Patienten ergaben sich bei einer Beobachtung von 72 Patienten mit IPAH oder HPAH (2 %, 37 %, 44 % und 17 % in den WHO-/NYHA-Klassen I, II, III und IV), die von 1999 bis 2004 in ein PAH-Register in China aufgenommen wurden, wo zu diesem Zeitpunkt keine PAH-spezifischen Arzneimittel zur Verfügung standen [52]. Die mittlere Überlebenszeit¹ betrug hier 2,4 Jahre bei gleichzeitigen Überlebensraten von 68 %, 39 % und 21 % nach 1, 3 bzw. 5 Jahren.

In gegenwärtigen Registern wurden hingegen verlängerte Überlebenszeiten festgestellt, was darauf hindeutet, dass sich das Überleben von Patienten mit PAH nach Einführung zielgerichteter Therapien zunehmend verbessert hat. So zeigen Auswertungen des REVEAL-Registers, dass Patienten in den USA, die nach November 2001 (dem Zeitpunkt der Einführung von Bosentan) mit IPAH diagnostiziert wurden, 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 88 %, 74 % oder 64 % hatten. Dies sind vergleichsweise höhere Raten als bei Patienten mit primärer PH (also IPAH/HPAH) in der NIH-Studie (d.h. vor Einführung von PAH-spezifischen Therapien; siehe oben). Zu beachten gilt hierbei jedoch, dass in REVEAL 8 %, 36 %, 50 % und 6 % der IPAH-Patienten als WHO-/NYHA-Klasse I, II, III bzw. IV klassifiziert wurden [51] und somit vergleichsweise weniger stark erkrankte Patienten ausgewertet wurden als in der NIH-Kohorte (siehe oben).

Die unterschiedliche Verfügbarkeit PAH-spezifischer Arzneimittel könnte auch eine plausible Erklärung für den Unterschied in der 3-Jahres-Überlebensrate zwischen dem REVEAL-Register (68 % für Gesamt-PAH, 74 % für IPAH) und dem französischen PAH-Register (55 % bei Patienten mit IPAH, HPAH oder Anorexigen-assoziiierter PAH) sein. Wie bereits oben beschrieben, wurden in REVEAL ausschließlich Patienten eingeschlossen, die zu einem Zeitpunkt diagnostiziert wurden, an dem bereits mehrere PAH-Arzneimittel zur Verfügung standen [48]. Im Gegensatz dazu wurden die Teilnehmer des französischen Registers zwischen Oktober 2002 und Oktober 2003 aufgenommen (1 %, 24 %, 63 % und 12 % in WHO-/NYHA-Klasse I, II, III und IV). Zu diesem Zeitpunkt stand in Frankreich zur Behandlung der PAH vor allem Epoprostenol i.v. zur Verfügung; Bosentan wurde erst Ende 2002 in den französischen Markt eingeführt. Etwa ein Drittel der französischen Studienteilnehmer erhielten daher „konventionelle“ PAH-Therapie (d.h. Sauerstoff, Diuretika, Digoxin, Kalziumantagonisten und Warfarin). Während der dreijährigen Follow-

¹ Ausgegangen wird hier vom Zeitpunkt der Aufnahme in das Register. Dieser Zeitpunkt muss jedoch nicht zwangsläufig mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung übereinstimmen, da dieser nicht explizit berichtet wurde.

up-Periode des französischen Registers wurden dann noch zusätzlich inhalatives Iloprost (Ende 2003 bis Anfang 2004) und Sildenafil (Ende 2005 bis Anfang 2006) verfügbar.

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der verbesserten Prognose der PAH-Patienten im Laufe der Zeit stellt der Vergleich der Kaplan-Meier-Schätzer aus verschiedenen Abschnitten einer bestimmten Studie dar. So zeigte die Auswertung von PAH-Patienten aus Großbritannien und aus Irland, dass Patienten, die zwischen 2001 und 2003 diagnostiziert wurden, eine kürzere Überlebenszeit aufwiesen als Patienten, die zwischen 2007 und 2009 diagnostiziert wurden (Hazard Ratio: 1,96; $p = 0,019$)² [45].

Auch wenn die Ergebnisse bisheriger Beobachtungsstudien darauf hinweisen, dass PAH-Patienten heutzutage länger leben als in früheren Jahrzehnten – mutmaßlich aufgrund der Verfügbarkeit wirksamer und PAH-spezifischer Arzneimittel [53] –, so können sie dennoch einen Langzeiteffekt der Arzneimittel lediglich andeuten und nicht als verlässlicher Nachweis eines kausalen Zusammenhangs dienen. Insbesondere sollten Überlebensschätzer aus Studien, die vor dem Eintritt in die Studie diagnostizierte (d.h. prävalente) Patienten einschließen, mit Vorsicht betrachtet werden. Wie Auswertungen der Ergebnisse von prävalenten und inzidenten Patienten im französischen PAH-Register zeigen konnten, kann ein solches Vorgehen zur Verzerrung der Ergebnisse in Form einer Überschätzung des Überlebens führen [54]. Gut durchdachte, kontrollierte und randomisierte Langzeitstudien sind daher erforderlich, um den eindeutigen Nachweis für die Langzeitwirksamkeit PAH-spezifischer Therapien zu erbringen [53].

Trotz der angeführten Verbesserung des Überlebens bleibt die Prognose für PAH-Patienten weiterhin inakzeptabel schlecht [55]. Selbst unter den heutigen Therapiebedingungen und trotz Verfügbarkeit PAH-spezifischer Arzneimittel sind die Überlebensraten in der PAH vergleichbar oder sogar schlechter als bei Patienten mit unterschiedlichen Krebsformen (vgl. Abbildung 3-6).

² Adjustiert nach Alter, WHO-/NYHA-Klasse, 6-MWD und hämodynamischen Variablen.

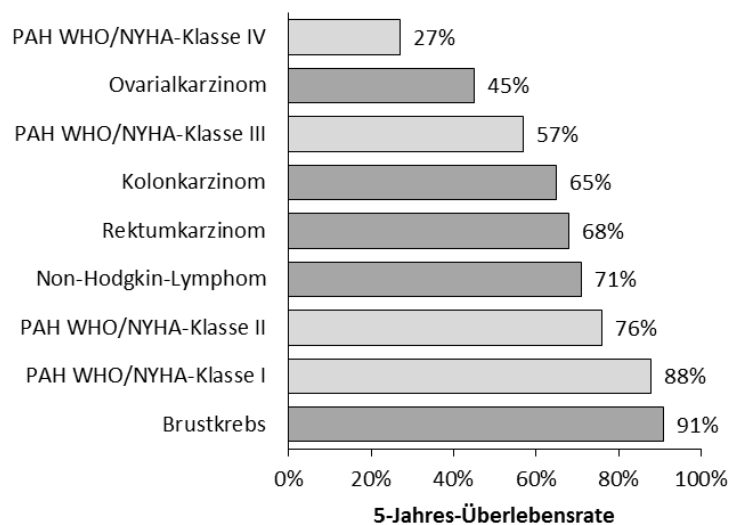


Abbildung 3-6: Vergleich der Überlebensraten vom Zeitpunkt der Diagnose für PAH und verschiedene Krebstypen

Überlebensraten für die PAH basieren auf den REVEAL-Register-Daten (2006–2012) und schließen Patienten mit ein, die mindestens 90 Tage vor der Aufnahme mit WHO-Grupp1 PAH diagnostiziert wurden; 97,7% der Patienten im Register wurden im Verlauf der Beobachtungsphase mit einer PAH-spezifischen Therapie behandelt. Überlebensraten für die verschiedenen Krebstypen basieren auf Angaben der populationsbasierter amerikanischer Register (2004–2010; Abdeckungsgrad in der US-amerikanischen Bevölkerung von bis zu 28%); die Patienten in den Registern durften eine Arzneimitteltherapie erhalten, die exakte Verteilung der Therapien wird jedoch nicht berichtet Quelle: modifiziert nach Farber et al. 2015 [56] und Siegel et al. 2015 [57]. PAH – pulmonal arterielle Hypertonie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit scheint darüber hinaus für Patienten in den fortgeschrittenen WHO-/NYHA-Klassen signifikant schlechter zu sein [58-60]. In der NIH-Kohorte, d.h. vor Verfügbarkeit PAH-spezifischer Arzneimittel, betrug das mediane Überleben zum Zeitpunkt der Diagnose 4,9 Jahre bei Patienten mit primärer PH in den WHO-/NYHA-Klassen I oder II und 2,6 Jahre bzw. 6 Monate für Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III und IV [47]. Trotz der seit Einführung PAH-spezifischer Arzneimittel verbesserten Gesamtüberlebensrate bleiben die höheren WHO-/NYHA-Klassen weiterhin mit geringerem Überleben assoziiert (vgl. Abbildung 3-7).

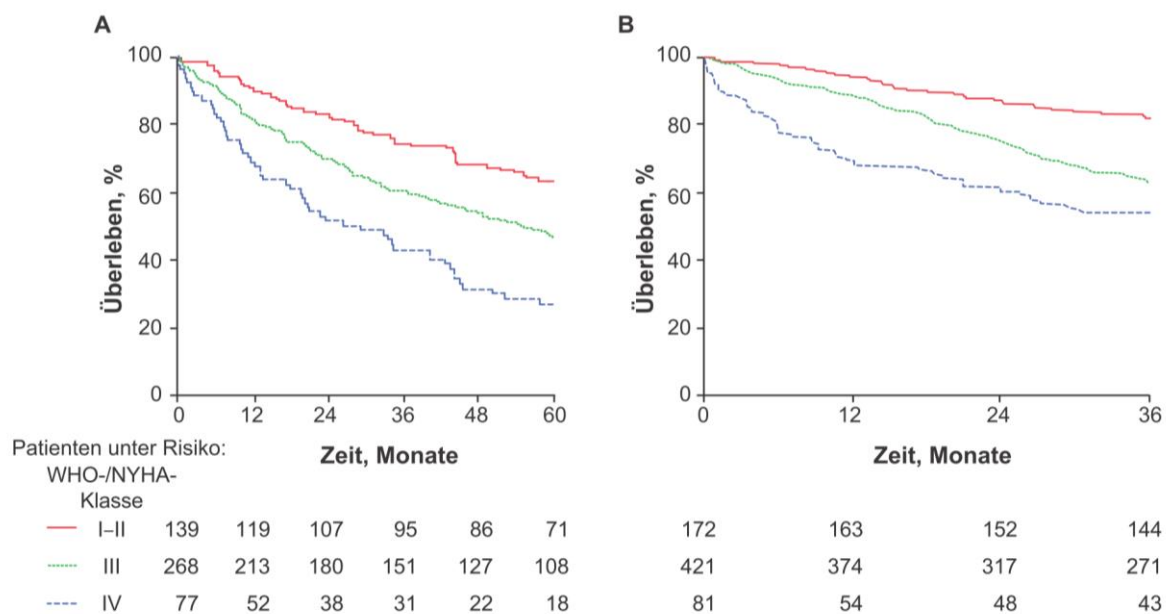


Abbildung 3-7: Überlebensraten von PAH-Patienten nach WHO-/NYHA-Klassen

A) Überlebensraten basierend auf Daten der Mayo-Klinik-Kohorte, inzidente Fälle, 1995–2004 [61].

B) Überlebensraten basierend auf Daten des französischen Registers, links-trunkiert, 2002–2006 [54]

Die Verbesserung der PAH-Behandlung in den letzten beiden Dekaden zeigte sich u. a. auch in einer Reduktion des Anteils an Patienten, die eine Lungentransplantation benötigten. Dennoch bleibt die Transplantation weiterhin die einzige potentiell kurative Option für PAH-Patienten, die sich trotz medizinischer Behandlung weiter in ihrem klinischen Zustand verschlechtern [62]. Da die Verfügbarkeit von Spenderlungen jedoch sehr stark beschränkt ist, kommt es bei vielen PAH-Patienten während der Wartezeit vor der Transplantation erst zu einer klinischen Verschlechterung und anschließend zum Tod. In den USA lag beispielsweise die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei PAH-Patienten auf der Warteliste zwischen Mai 2005 und Mai 2008 – in einem Zeitraum also, in dem PAH-spezifische Arzneimittel bereits verfügbar waren – bei 20% und damit deutlich höher als bei anderen schweren Erkrankungen wie idiopathischer pulmonaler Fibrose (11%), Mukoviszidose (10%) und COPD (3%) [63]. In einer Studie, die nach 2002 in einem deutschen PH-Zentrum durchgeführt wurde, verstarben sogar 33% der Patienten auf der Transplantationsliste, obwohl sie eine PAH-spezifische Therapie erhielten (Bosentan und/oder Iloprost) [64]. Diese Beobachtungen unterstreichen erneut die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Wirkstoffe mit nachgewiesener Wirksamkeit bezüglich der Reduktion der klinischen Verschlechterung und der Mortalität – sowohl als Monotherapie, aber auch als Add-on-Therapie für Patienten, die nicht ausreichend auf Monotherapie ansprechen.

Einschränkungen der Lebensqualität

Die Untersuchung des Einflusses der PAH auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health related quality of life*, HRQoL) der Patienten wurde in früheren Untersuchungen erschwert durch das Fehlen PAH-spezifischer Messinstrumente zur Erhebung der

Lebensqualität (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2). Unter den Instrumenten, die bisher zur Bestimmung der Lebensqualität in PAH-Studien eingesetzt wurden, finden sich sowohl generische Fragebögen wie der Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) als auch krankheitsspezifische (aber nicht PAH-spezifische) Fragebögen wie der Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) [65].

Trotz dieser Umstände zeigen verschiedene Studien, dass PAH-Patienten eine Reihe von Einschränkungen ihrer HRQoL erleben [65, 66]. In qualitativen Befragungen gaben Patienten mit PAH an, dass Kurzatmigkeit und fehlende Energie sämtliche Aspekte ihres Lebens beeinträchtigen und somit zu schweren Einschränkungen ihrer Mobilität sowie derjenigen täglichen Aktivitäten führen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind [67-69].

Aufgrund des Fehlens einer Chance auf Heilung der PAH sowie des großen Einflusses dieser Erkrankung auf das tägliche Leben sind viele PAH-Patienten von Angstzuständen und/oder Depressionen betroffen [1]. Im REVEAL-Register z.B. wiesen 25% der Patienten eine klinisch relevante Depression auf [59]. Die Rate depressiver Symptome übertrifft diese Zahl sogar: Eine Befragung von 100 Patienten mit IPAH oder APAH in zwei US-Zentren ergab, dass 55% der Patienten milde bis schwere Symptome einer Depression entsprechend dem *8-criteria Primary Care Evaluation of Mental Disorders Patient Health Questionnaire* (PHQ-8) zeigten [70].

Eine weitere Studie, der 2012 in Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich durchgeführte *PAH Patient and Carer Survey*, untersuchte den Einfluss der PAH auf die Patienten (n=326) und die sie betreuenden Personen (n=129) [71]. Der Großteil der Patienten und betreuenden Personen (56% bzw. 57%) gab an, dass die PAH einen „signifikanten“ Einfluss auf ihr tägliches Leben habe. Nahezu alle Patienten sowie 72% der Partner der Patienten gaben zudem an, dass ihr Sexualleben durch die PAH schwer beeinträchtigt würde. Viele Patienten berichteten, dass sie sich im jeweils vergangenen Monat „oft“ oder sogar „sehr oft“ frustriert (35%), missverstanden (26%) oder verärgert (24%) gefühlt hätten, während 26% nur wenig Freude an Aktivitäten empfanden, die sie früher getan haben, und 22% ein geringes Selbstwertgefühl ausdrückten [71].

Die Einschränkung der Lebensqualität für den einzelnen Patienten durch die PAH ist vergleichbar und in manchen Aspekten sogar schwerwiegender als diejenige durch andere schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankungen wie z. B. therapieresistente Krebserkrankungen oder Rückenmarksverletzungen. Dies konnte durch Taichman und Kollegen in einer Querschnittsstudie gezeigt werden, in der 155 im Pulmonary Vascular Disease Program des Gesundheitssystems der Universität von Pennsylvania behandelte erwachsene Patienten unter Verwendung des SF-36-Fragebogens untersucht wurden (siehe Abbildung 3-8) [72]. Eine mögliche Limitierung solcher vergleichender HRQoL-Analysen stellt die Erkenntnis dar, dass sich Patienten mit chronischen Erkrankungen wie der PAH an die neuen Begebenheiten insofern anpassen, als sie mit der Erkrankung und deren Behandlung umzugehen lernen und versuchen, ihre täglichen Aktivitäten wieder aufzunehmen [67]. Dies könnte den sichtbaren Unterschied in der Einschränkung der HRQoL zwischen PAH und weniger schweren Erkrankungen erklären.

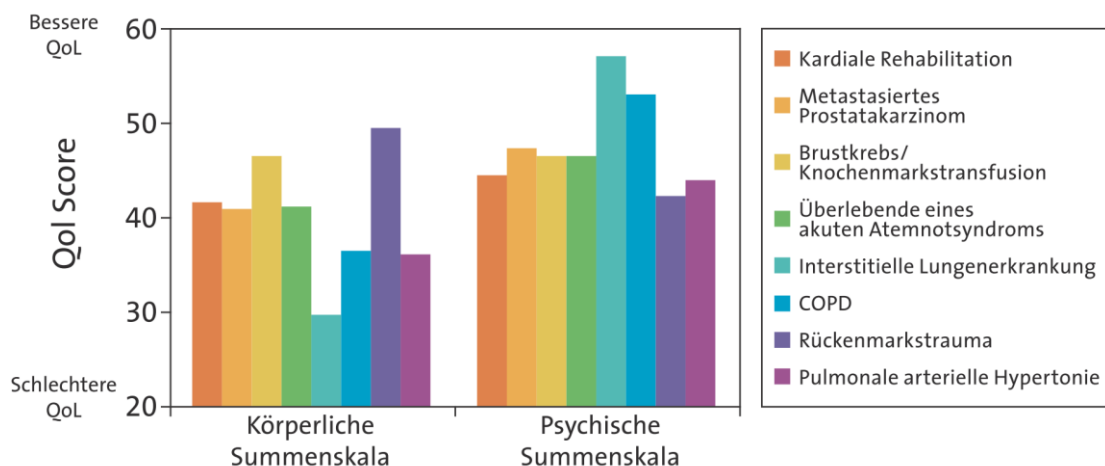


Abbildung 3-8: Vergleich der relativen Belastung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen PAH und sieben anderen schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Krankheiten. Die relative Belastung der verschiedenen Krankheiten auf die körperliche und geistige Gesundheit wurde mithilfe der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 bestimmt. Der relative Anteil der verschiedenen WHO-/NYHA-Klassen bei Patienten mit PAH betrug: I: 2 %, II: 52 %, III: 42 %, IV: 5 %. Quelle: Taichman et al. 2005 [72]; COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*), QOL – Lebensqualität (*quality of life*)

Die Bedeutung, die einer Umkehr der klinischen Verschlechterung oder zumindest der Verhinderung der Krankheitsprogression bei PAH-Patienten zukommt, wird unterstrichen durch die Erkenntnis, dass die HRQoL mit zunehmendem Krankheitsfortschritt ebenfalls abnimmt. So konnte in der oben genannten Studie gezeigt werden, dass die Lebensqualität bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III signifikant niedriger ist als bei Patienten in Klasse II [72]. In Übereinstimmung damit war die in einer australischen Studie mithilfe des *Assessment of Quality of Life*-Instruments gemessene HRQoL niedriger bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung in der WHO-/NYHA-Klasse IV waren, als bei Patienten in Klasse III [73]. In einer Befragung von PAH-Patienten in Großbritannien wurde zudem festgestellt, dass eine höhere WHO-/NYHA-Klasse signifikant mit niedrigeren Scores der „Symptome“- „Aktivitäten“- und „Lebensqualität“-Domänen des PH-spezifischen CAMPHOR-Fragebogens assoziiert ist [74]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch eine deutsche Studie, die ergab, dass Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III und IV in allen drei Domänen des CAMPHOR signifikant niedrigere Scores zeigten als Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen I und II [75].

Therapieschema in der PAH

Zur Bestimmung eines möglichen Therapiealgorithmus der PAH stehen die Empfehlungen aus verschiedenen Leitlinien und leitlinienähnlichen Dokumenten zur Verfügung:

- Leitlinie des American College of Chest Physicians (CHEST) [76]:

Die CHEST-Leitlinie ist 2014 erschienen und beschäftigt sich mit der Therapie der PAH aus der Perspektive des nordamerikanischen Versorgungskontextes. Ausweislich der vorliegenden Publikation wurde von den Autoren der Leitlinie eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Studien durchgeführt (Suchzeitraum: 1990–2003). Die Publikation beschreibt zudem, dass ein strukturierter Entscheidungsprozess zur Konsensfindung angewendet wurde. Nach den Maßstäben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ist die CHEST-Leitlinie daher prinzipiell einer S3-Leitlinie gleichzusetzen. Aufgrund des vornehmlichen Bezugs zum nordamerikanischen Versorgungskontext und aufgrund der Tatsache, dass mit der ESC-/ERS-Leitlinie eine ähnlich valide, aber aktuellere Leitlinie für den europäischen Versorgungskontext vorliegt, wird im Weiteren nicht auf die Empfehlungen der CHEST-Leitlinie Bezug genommen.

- Leitlinie der europäischen Leitlinienkonferenz der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) [2]:

Die ESC-/ERS-Leitlinie ist 2015 und damit etwa ein Jahr später als die CHEST-Leitlinie erschienen und beschäftigt sich mit der Therapie der PAH aus der europäischen Perspektive. In der Publikation der Leitlinie selbst sind das Vorgehen zur Identifikation relevanter Evidenz sowie das Vorgehen zur Konsensfindung nicht näher beschrieben. Es existieren jedoch vonseiten des Committee for Practice Guidelines (CPG) der ESC Empfehlungen, die bei der Erstellung neuer ESC-Leitlinien grundsätzlich zu berücksichtigen sind [77]. Diesen Empfehlungen nach ist die Durchführung einer formalen Literaturrecherche verpflichtender Bestandteil bei der Erstellung neuer Leitlinien. Ebenso sind in diesem Dokument auch die Kriterien zur Klassifizierung der vorliegenden Evidenz sowie das Vorgehen zur Konsensfindung dezidiert beschrieben. Insofern ist auch die ESC-/ERS-Leitlinie einer S3-Leitlinie nach den Kriterien der AWMF gleichzusetzen. Ein Vergleich zwischen ESC-/ERS- und CHEST-Leitlinie zeigt zudem, dass die ESC-/ERS-Leitlinie die verfügbare Evidenz vollständiger abbildet, da einige zusätzliche Studien bei der Leitlinienerstellung berücksichtigt wurden.³ Aufgrund des späteren Erstellungsdatums der ESC-/ERS-Leitlinie handelt es sich dabei insbesondere um die neueren Studien AMBITION und COMPASS-2, bei denen eine große Zahl von Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet wurde.

Da die Leitlinien der ESC „unter Mitarbeit deutscher Kardiologen und damit enger Einbindung der DGK“ (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) erstellt werden, werden die europäischen Leitlinien zur Vermeidung von Doppelarbeit in aller Regel übernommen

³ Von den Studien, die in der CHEST-Leitlinie herangezogen wurden, wurde lediglich die Studie von Hiremath et al. aus 2010 zur Wirksamkeit von Treprostinil i.v. mit 44 Patienten nicht berücksichtigt. Die Studie von McLaughlin et al. aus 2003, ebenfalls zur Wirksamkeit von Treprostinil i.v., mit 24 Patienten wird zwar im Appendix zur CHEST-Leitlinie genannt, findet letztlich aber weder bei CHEST noch ESC/ERS Berücksichtigung.

und nur wenn nötig ins Deutsche übersetzt und kommentiert [78]. Die Erstellung einer eigenen Leitlinie zum gleichen Thema entfällt für die DGK somit.

Aufgrund des Bezugs zum deutschen Versorgungskontext wird daher vorrangig die ESC-/ERS-Leitlinie zur Bestimmung des Therapiealgorithmus in der PAH herangezogen.

- Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums, Nizza 2013 [79]:

Die Empfehlungen des 5. Weltsymposiums in Nizza 2013 decken sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen der europäischen Leitlinienkonferenz von ESC und ERS. Unterschiede zwischen den Empfehlungen/Leitlinien bestehen insbesondere darin, dass die ESC/ERS-Leitlinien aufgrund der zwischenzeitlich neu gewonnenen Evidenz die initiale Kombinationstherapie bei Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko mit höherem Evidenz- und Empfehlungsgrad bewertet haben.

Die Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums werden nur ergänzend zur Bestimmung des Therapiealgorithmus herangezogen.

- Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie, Klose et al. 2014 [80]:

Dieser Artikel von Klose und Kollegen stellt eine Kommentierung und Ergänzung der Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums durch die DACH(Deutschland, Österreich, Schweiz)-Konferenz 2014. Aufgrund ihres Bezugs zum deutschen Versorgungskontext wird die Kommentierung ergänzend zur ESC-/ERS-Leitlinie herangezogen.

- Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz aus 2010 und 2011 [81, 82]:

Die Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz aus 2010 und 2011 sind eine Kommentierung und Ergänzung der Leitlinie der europäischen Leitlinienkonferenz von ESC und ERS aus 2009. Aufgrund ihres Bezugs zum deutschen Versorgungskontext werden die Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz ergänzend zur ESC/ERS-Leitlinie (von 2015) herangezogen.

Zum jetzigen Zeitpunkt besteht kein klares evidenzbasiertes Schema dahingehend, in welcher Reihenfolge die für die Behandlung der PAH zugelassenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen eingesetzt werden sollten. Vielmehr wird eine komplexe, patientenorientierte Therapiestrategie verfolgt, die sich einer gezielten Diagnostik zur Bestimmung des Schweregrades und der Ätiologie der Erkrankung anschließt und von supportiven Maßnahmen begleitet wird (dargestellt in Abbildung 3-9) [2].

Nach den aktuellen Therapieempfehlungen wird die medikamentöse Behandlung von PAH-Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko (d.h. in den WHO-/NYHA-Klassen II und III) mit oralen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Macitentan, Bosentan, Ambrisentan) oder Phosphodiesterase-5-Hemmern (Sildenafil, Tadalafil) begonnen, sofern die Patienten auf einen zuvor durchgeführten Vasoreagibilitätstest nicht angesprochen haben oder kein

dauerhafter Therapieerfolg mit Kalziumkanalantagonisten erreicht wurde⁴ [2, 79]. Alternativ zu den PDE-5-I kann auch Riociguat, der einzige derzeit zugelassene Stimulator der löslichen Guanylatcyclase angewendet werden. Als weitere Möglichkeit kann die Therapie für Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko auch mit einer Initialkombination aus ERA und PDE-5-I begonnen werden [2].

Kommt es zu keiner zufriedenstellenden Verbesserung des Patientenstatus unter Monotherapie bzw. initialer Zweifachtherapie, wird eine sequentielle Kombinationstherapie von Arzneimitteln aus zwei oder drei der oben aufgeführten Wirkstoffgruppen empfohlen [2, 79].

In der WHO-/NYHA-Klasse III und mit teilweise geringerem Empfehlungsgrad und geringerer Evidenz im schwereren Stadium IV⁵ sind inhalative, intravenöse oder subkutane Prostanoid-Arzneimittel, d.h. also Prostacycline wie Epoprostenol oder Prostacyclin-Analoga wie Iloprost und Treprostinil, indiziert [6, 79, 81, 82]. In der Praxis werden die Prostanoiden aufgrund ihrer komplexen Anwendung, die zudem mit einer Reihe Prostacyclin-spezifischer Nebenwirkungen verbunden sein kann, i.d.R. nur als Zweit- oder Drittlinientherapie in Kombination mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I angewendet. Dieses Vorgehen spiegelt sich auch in der deutschen Kommentierung der europäischen PAH-Leitlinie von 2009 durch die Kölner Konsensus-Konferenz wider [81, 82] und deckt sich überdies mit der Interpretation der aktuellen Therapieempfehlungen durch den G-BA [84, 85].

Eine weitere Möglichkeit für Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko stellt der IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonist Selexipag dar, der üblicherweise in Kombination mit einer bereits bestehenden Therapie aus einem ERA, einem PDE-5-I oder einer Kombination aus ERA und PDE-5-I verabreicht wird [2, 79].

⁴ Nach einer Studie von Sitbon und Kollegen können etwa nur 7% aller Patienten mit idiopathischer PAH erfolgreich mit einem Kalziumkanalantagonisten behandelt werden [83].

⁵ Gilt nicht für Epoprostenol, das in WHO-/NYHA-Klasse IV mit höchstem Empfehlungs- und Evidenzgrad empfohlen wird.

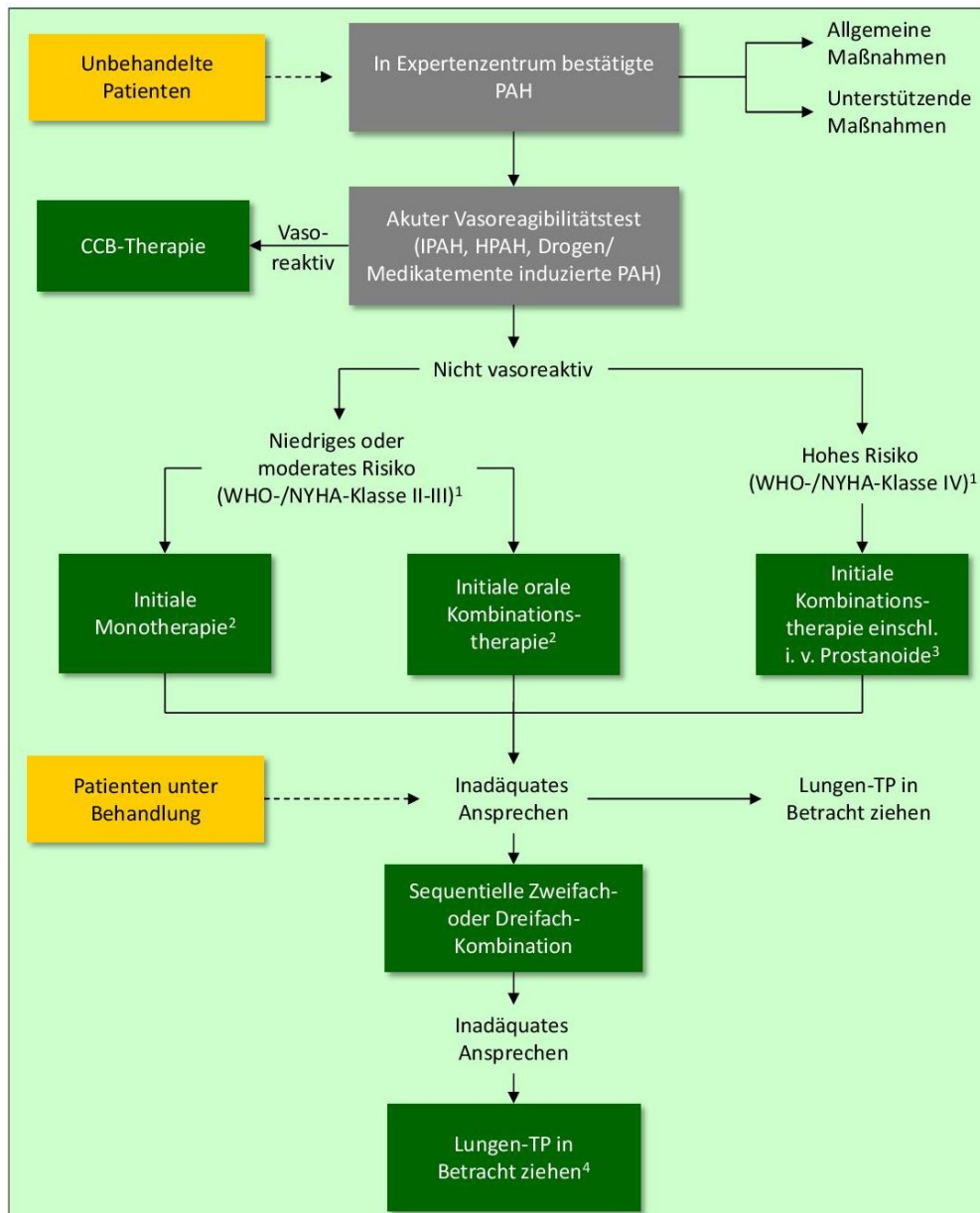


Abbildung 3-9: Therapieschema in der PAH

- ¹⁾ Bei einigen Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III könnte das Risiko auch als hoch eingeschätzt werden.
- ²⁾ Die initiale Kombination aus Ambrisentan und Tadalafil hat sich gegenüber der Monotherapie mit Ambrisentan oder Tadalafil in Bezug auf die Verzögerung des klinischen Versagens als überlegen erwiesen.
- ³⁾ Epoprostenol i.v. sollte bevorzugt werden, da es bei Hoch-Risiko-Patienten die 3-Monats-Überlebensrate auch als Monotherapie verringert.
- ⁴⁾ Alternativ ist auch die atriale Ballon-Septostomie in Betracht zu ziehen.

Quelle: Übersetzt und modifiziert nach ESC-/ERS-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der pulmonalen Hypertonie, 2015 [2]. IPAH – idiopathische PAH; HPAH – angeborene PAH (*hereditary PAH*); CCB – Kalziumkanalantagonisten (*calcium channel blocker*); i. v. – intravenös; Lungen-TP – Lungentransplantation

Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation von Opsumit® [86] 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 Δ 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:

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie bereits im vorherigen Abschnitt 3.2.1 aufgeführt, hat sich die Prognose für Patienten mit PAH im Laufe der vergangenen Jahrzehnte verbessert. Während Patienten mit idiopathischer PAH (die zu diesem Zeitpunkt noch als primäre PH bezeichnet wurde) innerhalb eines großen US-National-Institutes-of-Health-Registers zu Beginn der 90er-Jahre des letzten Jahrhunderts unbehandelt lediglich eine mediane Lebenserwartung von 2,8 Jahren hatten [47], weisen aktuelle Daten unter Anwendungen heutiger Pflegestandards und aktueller Therapieoptionen auf eine durchschnittliche Überlebenszeit von 4-5 Jahren nach Diagnosestellung hin [48, 87, 88]. Dennoch macht diese Zahl deutlich, dass es sich trotz dieser Fortschritte weiterhin bei der PAH um eine progressive, unheilbare Krankheit handelt, die schlussendlich zu Rechtsherzversagen und Tod führt.

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Macitentan waren die für die Therapie der PAH verfügbaren Arzneimittel weitestgehend aufgrund der Verbesserung der Leistungsfähigkeit (gemessen anhand der 6-MWD) und auf Basis von zeitlich limitierten, kontrollierten Studien in ausgewählten, i. d. R. kleinen PAH-Populationen zugelassen. Patientenrelevante Ereignisse im Sinne einer klinischen Verschlechterung bzw. der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung der PAH wurden mitunter in Form sekundärer Endpunkte untersucht, jedoch nie in klar definierter Form und nie über einen Zeitraum länger als 3-6 Monate. In der PAH bestand (und besteht) entsprechend ein großer, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die in der Langzeitbehandlung einen Nutzen bei patientenrelevanten Endpunkten, d.h. insbesondere bezüglich Morbidität und Mortalität, nachweisen können. Dieses Ziel wird als höchst relevant in der Behandlung der progressiven und bisher unheilbaren PAH angesehen [11, 89, 90]. Da die isolierte Auswertung der Mortalität als Wirksamkeitskriterium in modernen PAH-Studien nur sehr eingeschränkt anwendbar ist (vgl. Abschnitt 4.2.5.2), bietet sich hierzu eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsereignissen an, z.B. in Form des kombinierten Endpunktes „Zeit bis zum ersten Morbiditäts- und Mortalitätsereignis“.

Des Weiteren besteht in der PAH ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die nachweislich sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie wirksam sind [89, 90], gleichzeitig aber nicht die üblicherweise mit anderen PAH-Arzneimitteln auftretenden Komplikationen bzw. Nebenwirkungen, wie z.B. Ödeme im Zusammenhang mit ERA, aufweisen.

Ein Arzneimittel, dessen Langzeitwirkung auf patientenrelevante Endpunkte bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Sicherheit in einer gut kontrollierten Studie mit einer repräsentativen Patientenpopulation (d.h. mit einer guten Abbildung der wichtigen PAH-Ätiologien und repräsentativen Schweregrade zum Studienbeginn) nachgewiesen ist und das sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit bestehenden Arzneimitteln angewendet werden kann, ist in der Lage einen herausragenden Beitrag zur Behandlung dieser Patientengruppe zu leisten. Durch Erreichen der Ziele der SERAPHIN-Studie, in der 742 PAH-Patienten über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren behandelt und beobachtet wurden und in der zum ersten Mal ein rein aus klinisch relevanten Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen zusammengesetzter Kombinationsendpunkt Verwendung fand, stellt Macitentan ein solches Arzneimittel dar. Gleichzeitig erwies sich Macitentan in den

präklinischen Studien aufgrund seiner gezielt verbesserten Eigenschaften, u. a. der verlängerten Rezeptorbindung und der verbesserten und rascheren Durchdringung des Zielgewebes gegenüber den zugelassenen ERA Bosentan und Ambrisentan als deutlich überlegen (vgl. auch Abschnitt 2.1.2) [91]. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Bosentan und Ambrisentan die gleichen Ergebnisse in der SERAPHIN-Studie gezeigt hätten wie Macitentan. Weiterhin zeigt Macitentan in SERAPHIN einige der üblicherweise mit ERA assoziierten Nebenwirkungen wie beispielsweise Ödeme nicht und besitzt zudem ein nachgewiesenermaßen positives Sicherheitsprofil in Bezug auf mögliche Leberschäden [92]. Im Vergleich zu Bosentan und Ambrisentan stellt Macitentan somit das sicherere und verträglichere Arzneimittel dar. Ergebnisse einer Studie von Ohnesorge und Kollegen deuten zudem darauf hin, dass Macitentan im Gegensatz zu Bosentan keinen negativen Effekt auf die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichtem Sildenafil hat [93]. Der oben beschriebene therapeutische Bedarf kann daher nur durch Macitentan und nicht durch die anderen, derzeit verfügbaren ERA vollständig erfüllt werden.

Dies bestätigt letztlich auch die zur Behandlung der PAH vergebene *orphan designation*, die ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nur dann erhalten kann, wenn bisher keine zufriedenstellende Behandlung in dieser Indikation besteht oder – wie es bei der PAH mit verschiedenen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen der Fall ist – das Arzneimittel von erheblichem Nutzen für die Betroffenen sein wird [94, 95]. Die *orphan designation* führt hierzu aus: „Der pharmazeutische Unternehmer konnte ausreichend darlegen, dass Macitentan von signifikantem Nutzen für Patienten mit PAH sein könnte, da es offensichtlich in die erkrankten Gewebe effektiver eindringen kann als bisher zugelassene Arzneimittel mit ähnlichem Wirkmechanismus. Dies könnte zu einer Verbesserung der Resultate bei Patienten mit PAH führen, insbesondere wenn Macitentan in Kombination mit bereits zugelassenen Arzneimitteln eingesetzt wird.“⁶

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind

⁶ Zitat aus der *orphan designation*: “The sponsor has provided sufficient information to show that macitentan might be of significant benefit for patients with pulmonary arterial hypertension because it may penetrate the diseased tissue more effectively than current treatments with a similar mechanism of action, which may improve the outcome of patients with pulmonary arterial hypertension, particularly when used in combination with existing treatments.”

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz der pulmonal arteriellen Hypertonie wird die gleiche Herangehensweise gewählt, die auch schon in der ersten Nutzenbewertung von Macitentan (Opsumit®) zur Anwendung kam [96]. Diese Vorgehensweise wurde in der Dossierbewertung des IQWiG als ausreichend für die valide Schätzung der Zielpopulation angesehen und im Weiteren auch als Grundlage für die Schätzung der Zielpopulation in der Dossierbewertung von Riociguat (Adempas®) verwendet [97, 98]. In beiden Nutzenbewertungen wurden die Angaben des IQWiGs aus der jeweiligen Dossierbewertung für den Beschluss übernommen [99, 100]. Entsprechend ist davon auszugehen, dass auch der G-BA das von Actelion in der Nutzenbewertung von Macitentan angewendete Modell zur Schätzung der Zielpopulation als ausreichend valide ansieht.

Als Grundlage zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation werden zentral zwei Quellen herangezogen. Dies ist zum einen das vornehmlich deutsche COMPERA-Register, das jedoch auch internationalen PH-Zentren offensteht. Zum anderen erfolgt eine zweite Abschätzung der Prävalenz der PAH in Deutschland anhand der Verordnung PAH-spezifischer Arzneimittel mithilfe der Datenbank IMS® LRx. Um einer möglichen Entwicklung der Patientenzahlen der PAH in Deutschland Rechnung zu tragen, wurden aus beiden Datenquellen aktuelle Analysen angefordert. Zudem wurden die vom IQWiG in der Dossierbewertung von Macitentan genannten Kritikpunkte aufgegriffen und das Modell zur Abschätzung der Patientenzahlen für das vorliegende Dossier entsprechend angepasst.

Sämtliche Werte in den nachfolgenden Abschnitten sind gerundet dargestellt. Die Berechnung der Werte erfolgte jedoch vollständig ungerundet mithilfe eines Excel-Modells [101].

Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH anhand der Daten von COMPERA

Wie bereits zuvor erwähnt handelt es sich bei COMPERA um ein vornehmlich deutsches PH-Register, das jedoch auch internationalen Zentren offensteht. Hauptziel des Registers ist das Sammeln von Informationen zur Behandlung von PAH-/PH-Patienten im klinischen Alltag [102]. Zum jetzigen Zeitpunkt sind an COMPERA ein Großteil, aber nicht alle deutschen PAH-Zentren beteiligt.

Zum Zeitpunkt der Auswertung (Datenstand: 01.11.2015) waren in das COMPERA-Register insgesamt 2.569 Patienten mit PAH eingeschlossen, von diesen stammten 2.031 Patienten aus Deutschland, 1.955 davon waren erwachsene Patienten. 63,5% der erwachsenen Patienten in der deutschen Stichprobe waren weiblich, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 62,7±15,9 Jahre. Häufigste Ätiologie in der Stichprobe war die idiopathische PAH mit 68,2% der Patienten, gefolgt von APAH mit 28,5% und die mit Bindegewbserkrankungen assoziierte PAH mit 20,0% [103].

Die Auswertung der Daten zur Analyse von Prävalenz und Inzidenz wurde auf Patienten mit PAH (Gruppe 1 der Dana-Point-Klassifikation) beschränkt, die im betreffenden Zeitraum auch tatsächlich in deutschen Zentren eingeschrieben waren. Als inzident wurden in dieser

Analyse Patienten definiert, deren Diagnose-Datum im Jahr 2014, d.h. zwischen 01. Januar 2014 und 31. Dezember 2014 lag, während Patienten mit Diagnose vor dem 01. Januar 2014 als prävalent gezählt wurden. Ausgeschlossen aus der Analyse wurden Patienten, deren letzte Dokumentation vor dem 01.01.2014 lag und bei denen daher nicht klar war, ob sie zu dem für die Erhebung der Prävalenz ausschlaggebenden Zeitpunkt noch lebten (n=653).

Entsprechend diesen Kriterien lag laut COMPERA die jährliche Inzidenz der PAH im Jahr 2014 bei 211 Patienten, während 835 Patienten prävalent waren ([103], vgl. auch Tabelle 3-4). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (Jahresdurchschnitt 2014 [104]) entspricht dies einer Inzidenzrate von 2,6 pro Million und einer Prävalenzrate von 10,3 pro Million.

Das COMPERA-Register steht sowohl gesetzlich als auch privat versicherten Patienten offen. Um Prävalenz und Inzidenz der PAH bei gesetzlich versicherten Patienten zu bestimmen, müssen beide Angaben um die Patienten in der privaten Krankenversicherung (PKV) bereinigt werden. Hierbei wird davon ausgegangen, dass zwischen beiden Versicherungsarten kein Unterschied in Bezug auf den relativen Anteil der Patienten mit PAH besteht. Die schließlich ermittelte Prävalenz der PAH in der GKV im Jahr 2014 beträgt 725 Patienten, die Inzidenz 183 Patienten.

Um eine exakte Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zulassungspopulation zu erhalten, müssen aus diesen Angaben jedoch noch die Patienten der WHO-/NYHA-Klassen I und IV herausgerechnet werden. Aus der COMPERA-Auswertung ergibt sich, dass von den insgesamt eingeschlossenen Patienten 82 % der inzidenten und 89 % der prävalenten Patienten den WHO-/NYHA-Klassen II und III zuzuordnen sind. Daraus ergibt sich eine korrigierte jährliche Inzidenz von 172 Patienten und eine korrigierte Ein-Jahres-Prävalenz von 741 Patienten für die Gesamtbevölkerung, entsprechend einer Inzidenz in der GKV von 149 Patienten und einer Prävalenz von 644 Patienten (vgl. Tabelle 3-4). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (Jahresdurchschnitt 2014 [104]) bzw. auf die Gesamtzahl in der GKV versicherter Patienten entspricht dies einer Inzidenzrate der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III von 2,1 pro Million Einwohner sowie einer Prävalenzrate von 9,2 pro Million Einwohner.

Tabelle 3-4: Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH anhand der Auswertung des COMPERA-Registers

	Prävalenz 2014 (Stichtag: 01.01.2014)		Ein-Jahres-Inzidenz 2014	
	Anzahl Patienten	Rate ² [Patienten pro Million]	Anzahl Patienten	Rate ² [Patienten pro Million]
Patienten mit PAH (Gesamtbevölkerung)	835	10,3	211	2,5
Patienten mit PAH (nur GKV ¹)	725		183	
Patienten mit PAH, WHO-/NYHA-Klasse II-III (Gesamtbevölkerung)	741	9,2	172	2,1
Patienten mit PAH, WHO-/NYHA-Klasse II-III (nur GKV ¹)	644		149	

¹⁾ Die Berechnung der Anzahl der Patienten mit PAH in der GKV wurde mit folgender Formel durchgeführt:

$$\frac{\text{Gesamtzahl Versicherte 2014}}{\text{Gesamtbevölkerung 2014}} \times \text{Anzahl Patienten (gesamt)}$$

²⁾ Die Berechnung von Prävalenz- bzw. Inzidenzrate wurde mit folgender Formel durchgeführt:

$$\frac{\text{Anzahl prävalente/inzidente Patienten}}{\text{Gesamtbevölkerung 2014}}$$

Die Berechnung der Raten für GKV-Patienten erfolgte analog; die Raten sind zudem zahlenmäßig gleich zu den entsprechenden Raten in der Gesamtbevölkerung.

Für die Berechnungen verwendete Quellen waren Bundesministerium für Gesundheit: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln [105] und Statistisches Bundesamt: Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage: Zensus 2011) [104]. Es wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass Prävalenz- und Inzidenzrate der PAH in GKV und PKV gleich sind.

Insgesamt gesehen sind die Ergebnisse zu Inzidenz und Prävalenz aus COMPERA mit einer gewissen Unsicherheit belegt. So wurden erst seit 2009 nicht nur Patienten mit ERA-Behandlung, sondern alle PAH-Patienten in COMPERA eingeschlossen. Weiterhin ist, wie oben aufgeführt, zwar der Großteil der PH-Zentren in Deutschland an dem Register beteiligt, jedoch werden nicht alle PAH-Patienten erfasst. Zum einen können sich regelhaft nur solche Zentren an dem Register beteiligen, die im Jahr mindestens 10 Patienten beisteuern, zum anderen ist die Teilnahme am Register freiwillig, d.h. der Einschluss setzt die Einverständniserklärung des Patienten voraus, und auch regelmäßig einschließende Zentren sind nicht verpflichtet, jeden Patienten in das Register zu melden. Im Vergleich zu anderen Registern ist die Definition der PAH bei COMPERA sehr eng gefasst, was zu einem Ausschluss möglicherweise relevanter Patienten führen könnte.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ergibt sich aus der Tatsache, dass das COMPERA-Register nur Patienten mit einem Therapiebeginn ab 2007 berücksichtigt (der Therapiebeginn darf bei

Einschluss in das Register nicht länger als 3 Monate zurückliegen) und somit Patienten mit Therapiebeginn vor 2007 im Register nicht erfasst werden [98].

Erst seit relativ Kurzem (Juli 2013) können zudem auch Kinder und Jugendliche in das Register aufgenommen werden (COMPERA-KIDS) [102]. Dies ist für die vorliegende Abschätzung der Epidemiologie jedoch nicht relevant, da die Indikation von Macitentan auf Erwachsene beschränkt ist [17] und Kinder und Jugendliche daher aus der zugrunde liegenden Analyse ausgeschlossen wurden.

Seit 2014 können zudem ausschließlich nur noch inzidente Patienten in das Register aufgenommen werden, deren Diagnosedatum nicht länger als 6 Monate in der Vergangenheit liegen darf. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf die Schätzung hat, da alle (grundsätzlich geeigneten und teilnahmewilligen) prävalenten Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in das Register aufgenommen waren und somit unabhängig von der Einschränkung nur noch neu diagnostizierte Patienten aufgenommen würden.

Dadurch ließe sich auch die Abnahme der Prävalenz im Vergleich zur Darstellung im Dossier von Macitentan erklären, in dem die Untergrenze der Prävalenz der PAH auf Grundlage der COMPERA-Daten aus 2012 noch auf 877 Patienten geschätzt wurde [96].

Zusammengenommen führen alle diese Faktoren (mit Ausnahme des Ausschlusses von Kindern und Jugendlichen) wahrscheinlich zu einer Unterschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH. Um einen Vergleichswert für die Abschätzung zumindest für die Prävalenz der PAH in Deutschland zu erhalten, wurde daher zusätzlich zu COMPERA auf Verordnungsdaten zu PAH-spezifischen Arzneimitteln aus der Datenbank IMS[®] LRx zurückgegriffen.

Abschätzung der Prävalenz der PAH anhand der Verordnungen PAH-spezifischer Arzneimittel in der IMS[®] LRx-Datenbank

Bei IMS[®] LRx handelt es sich um eine von IMS Health durchgeführte Datenerhebung, die in anonymisierter Form patientenindividuell und arztübergreifend einen Großteil der in der GKV abgerechneten Rezepte für rezeptpflichtige Medikamente erfasst.⁷ Durch eine anonymisierte Patienten-ID, die sich aus Geburtsdatum und Versicherungsnummer zusammensetzt, wird hierbei eine exakte Zuordnung der Verordnungen zu einem Patienten über einen größeren Zeitraum ermöglicht, d. h. indirekt somit auch eine Aussage zur Anzahl der Patienten, die ein bestimmtes Medikament erhalten. Unter der Voraussetzung, dass die betrachteten Arzneimittel nicht in mehreren Indikationen zugelassen sind (und dies ist bei den für die PAH relevanten Präparaten der Fall), lässt sich daraus letztlich auch eine Abschätzung zur Prävalenz ableiten.

⁷ LRx bzw. die hier verwendeten Begriffe „Patient, Arzt, Arztpraxis“ beinhalten keine personenbezogenen, sondern ausschließlich (nach § 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz) anonyme Informationen.

Aufgrund der oben beschriebenen Eigenschaften und Möglichkeiten ist die IMS[®] LRx-Datenbank in den vergangenen Jahren daher in verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen zum Einsatz gekommen und hat dabei ihre grundsätzliche Eignung für pharmako-epidemiologische Fragestellungen nachweisen können [106]. Unter anderem konnte z.B. eine in Deutschland durchgeführte Studie eine hohe Übereinstimmung der Prävalenzschätzung durch IMS[®] LRx mit bereits bekannten Prävalenzschätzungen nachweisen [107].

Derzeit erreicht IMS[®] LRx eine Abdeckung von ca. 60 % der GKV-Patienten, bei denen mindestens ein Rezept abgerechnet wurde.⁸ Die in diesem Anteil der Patienten erhobenen Angaben werden in einem anschließenden Schritt dann auf die Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einem abgerechneten Rezept hochgerechnet.

In der Interpretation der IMS[®]-LRx-Daten ist jedoch zu berücksichtigen, dass gewisse Unsicherheiten aufgrund der Tatsache bestehen, dass es sich hierbei nicht um ein epidemiologisches Register handelt, sondern dass hier ein Rückschluss auf die Prävalenz auf Grundlage der Anzahl der Patienten gezogen wird, die im betreffenden Zeitraum eines oder mehrere PAH-typische Arzneimittel erhalten hatten. Dieses Vorgehen schließt jedoch solche Patienten mit PAH aus, die im betreffenden Zeitraum nicht medikamentös behandelt worden sind, und könnte somit eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz bedeuten.

Die Daten von IMS[®] LRx werden jeweils monatlich erhoben, für die Monate Januar bis Dezember 2014 ergab sich hierbei in der Erhebungsstichprobe im Mittel eine Anzahl von 5.471 Patienten, bei denen PAH-spezifische Medikamente⁹ (in Mono- oder Kombinationstherapie) abgerechnet wurden [108]. Da wie oben beschrieben IMS[®] LRx nur etwa 60 % der GKV-Patienten abdeckt, bei denen mindestens ein Medikament abgerechnet wurde, muss diese Zahl um den Faktor 1,75 korrigiert werden. Hieraus ergibt sich für die Jahresprävalenz der PAH im Jahr 2014 ein Schätzer von 9.575 Patienten in der GKV (vgl. Tabelle 3-5). Bei einer Gesamtzahl von 70,290 Millionen GKV-Versicherter in Deutschland (Stand 2014, [105]) entspricht dies einer Prävalenzrate der PAH von 136,2 pro Million.

⁸ Bei 52,3 Millionen der insgesamt 69,7 Millionen Patienten in der GKV wurde mindestens ein Rezept abgerechnet. Hiervon sind in IMS[®] LRx 31,4 Millionen Patienten, d. h. ca. 60 % erfasst.

⁹ Berücksichtigte Arzneimittel waren: Opsumit[®], Tracleer[®], Volibris[®], Revatio[®], Adcirca[®], Adempas[®], Ventavis[®], Ilomedin[®], Remodulin[®] und Thelin[®].

Tabelle 3-5: Abschätzung der Prävalenz der PAH anhand der Verordnungen PAH-spezifischer Arzneimittel in der IMS® LRx-Datenbank

	Ein-Jahres-Prävalenz 2014	
	Anzahl Patienten	Rate ² [Patienten pro Million]
Patienten mit PAH (Gesamtbevölkerung ¹)	11.031	136,2
Patienten mit PAH (nur GKV)	9.575	

¹) Die Berechnung der Anzahl der Patienten mit PAH in der Gesamtbevölkerung wurde mit folgender Formel durchgeführt:

$$\frac{\text{Gesamtbevölkerung 2014}}{\text{Gesamtzahl Versicherte 2014}} \times \text{Anzahl GKV-Patienten}$$

²) Die Berechnung der Prävalenzrate wurde mit folgender Formel durchgeführt:

$$\frac{\text{Anzahl prävalente GKV-Patienten}}{\text{Gesamtzahl Versicherte 2014}}$$

Die Berechnung der Prävalenzrate in der Gesamtbevölkerung erfolgte analog, die Rate ist zudem zahlenmäßig gleich zur Rate in der GKV-Population.

Für die Berechnungen verwendete Quellen waren Bundesministerium für Gesundheit: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln [105] und Statistisches Bundesamt: Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage: Zensus 2011) [104]. Es wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass die Prävalenzrate der PAH in GKV und PKV gleich sind.

Mithilfe der IMS®-LRx-Datenbank ist es nicht möglich, eine Aussage über die WHO-/NYHA-Klasse der Patienten zu treffen, die im Register erfasst sind. Andererseits sind sämtliche Arzneimittel, die in der Datenbank erfasst werden, ausschließlich in den WHO-/NYHA-Klassen II-III (Ventavis® und Remodulin® nur in Klasse III), d.h. im Anwendungsgebiet von Macitentan, zugelassen [16, 86, 109-114]. Eine Bereinigung der Patientenzahlen um die Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen I und IV wird daher in Anlehnung an die Dossierbewertung der ersten Nutzenbewertung nicht durchgeführt [98].

Eine leichte Unsicherheit in der Abschätzung der Prävalenz aus den Angaben in IMS® LRx ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verordnungen des Prostanoids Epoprostenol in der Datenbank nicht erfasst werden. Epoprostenol wird jedoch nur bei sehr wenigen Patienten und nahezu ausschließlich als Teil einer Kombinationstherapie verabreicht. Insofern ist durch die Nicht-Berücksichtigung nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Schätzung der Prävalenz auszugehen.

Zusammenfassung zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH

Insgesamt scheinen die Daten zur Prävalenz der Zielpopulation mit einer hohen Heterogenität belegt zu sein, sodass eine einzelne Schätzung der Angaben für Deutschland nicht sinnvoll erscheint. Im Folgenden wird daher von einer Prävalenzspanne ausgegangen (siehe Tabelle 3-6), die sich aus den oben genannten Daten aus der COMPERA-Analyse als Unter- und den Daten der IMS®-LRx-Analyse als Obergrenze zusammensetzt. Es ist jedoch davon

auszugehen, dass weder die Ober- noch die Untergrenze den wahren Wert der Prävalenz darstellen; dieser wird vielmehr durch die dargestellte Spanne umschlossen.

Zur Abschätzung der Inzidenz der Zielpopulation in Deutschland wiederum kann nur auf die Angaben der COMPERA-Analyse zurückgegriffen werden. Aufgrund der oben genannten Gründe ist im Zusammenhang mit den Angaben aus COMPERA davon auszugehen, dass zumindest tendenziell eine Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenz der PAH in Deutschland vorliegt. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird für die Inzidenz ebenfalls eine Spanne angenommen (siehe Tabelle 3-6). Die Untergrenze dieser Spanne ergibt sich hierbei aus der in COMPERA bestimmten Inzidenz; für die Obergrenze wird angenommen, dass die Inzidenz der PAH tatsächlich um 20% höher liegt als die in COMPERA ermittelte Inzidenz.

Tabelle 3-6: Geschätzte Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der PAH (WHO-/NYHA-Klassen II und III) in Deutschland

	Ein-Jahres-Prävalenz 2014		Ein-Jahres-Inzidenz 2014	
	Anzahl Patienten	Rate [Patienten pro Million]	Anzahl Patienten	Rate [Patienten pro Million]
Patienten mit PAH, WHO-/NYHA-Klasse II-III (Gesamtbevölkerung)	741-11.031	9,2-136,2	172-206	2,1-2,5
Patienten mit PAH, WHO-/NYHA-Klasse II-III (nur GKV)	644-9.575		149-179	
Quelle: Zusammenführung der Angaben aus Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5; die Obergrenze der Inzidenzschätzung wurde wie im Text beschrieben unter Berücksichtigung einer 20 %igen Unsicherheit aus der Inzidenz in COMPERA berechnet.				

Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass durch die Verantwortlichen des COMPERA-Registers eine unabhängige Schätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland vorgenommen wurde [115]. In dieser Untersuchung kamen die Autoren zu einer Punktprävalenz (Stichtag: 31.12.2014) von 1.752 Patienten und zu einer Inzidenz im Jahr 2014 von 263 Patienten. Die Unterschiede zwischen den Schätzungen lassen sich unter anderem dadurch erklären, dass in der Schätzung von Hoeper et al. alle Patienten mit PAH berücksichtigt wurden, während die Schätzung in diesem Nutzendossier nur die Patienten in der Zielpopulation, d. h. nur Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen II und III berücksichtigt. Weiterhin werden insbesondere in Bezug auf die Schätzung der Prävalenz auch Unterschiede in den Auswertungsparametern bestanden haben. Beispielsweise wurden in der dem Dossier zugrundeliegenden Prävalenzschätzung aus COMPERA solche Patienten ausgeschlossen, deren letzte Dokumentation vor dem 01.01.2014 lag und bei denen daher nicht klar ist, ob sie zu dem für die Erhebung der Prävalenz ausschlaggebenden Zeitpunkt noch lebten (n=653). In der Publikation von Hoeper und Kollegen [115] sind die Auswertungsparameter leider nicht beschrieben, sodass ein detaillierter Vergleich nicht möglich ist.

Insgesamt bewegt sich die von Hoeper et al. vorgenommene Schätzung der Prävalenz der PAH in Deutschland aber innerhalb der Spannweite, wie sie im Rahmen dieses Dokuments berechnet wurde und zuvor in anderen Verfahren auch schon vom G-BA bestätigt wurde.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Insgesamt existieren nur wenige Untersuchungen zur Epidemiologie der PAH und innerhalb dieser finden sich keine Hinweise auf wesentliche Veränderungen von Inzidenz und Prävalenz

der PAH. Im Rahmen des ersten Nutzendossiers von Macitentan [96] wurde daher von konstanten Prävalenz- und Inzidenzraten innerhalb der folgenden Jahre ausgegangen. Ein Vergleich der Anzahl der Patienten für die Jahre 2012-2014¹⁰, die sich aus der Auswertung der IMS[®] LRx-Datenbank ergibt, ließe hingegen auf eine Steigerung der Patientenzahl von im Mittel ca. 10 % pro Jahr schließen [108]. Unterstellt man ein lineares Wachstum in den folgenden Jahren, so ergäben sich bis 2020 die in der folgenden Tabelle 3-7 dargestellten Patientenzahlen.

Tabelle 3-7: Prognose der Patientenzahlen in der PAH bis 2020

Jahr	Anzahl Patienten mit PAH (Gesamtbevölkerung)	Anzahl Patienten mit PAH (nur GKV)
2014	741-11.031	644-9.575
2015	815-12.119	707-10.519
2016	895-13.314	777-11.556
2017	983-14.626	853-12.695
2018	1.080-16.069	937-13.947
2019	1.187-17.653	1.030-15.322
2020	1.304-19.393	1.131-16.833
Grundlage der Berechnung waren die in Tabelle 3-6 bestimmte Ein-Jahres-Prävalenz der PAH im Jahr 2014 sowie die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Jahre 2012-2014, die wiederum aus der durchschnittlichen jährlichen Patientenzahl nach IMS [®] LRx für die Jahre 2012, 2013 und 2014 bestimmt wurde [108]. Die Details der Berechnung sind im beiliegenden Excel-Modell dokumentiert [101].		

Die Gründe für den hier beobachteten Anstieg der Prävalenz der PAH sind nicht ganz klar. Denkbar wäre aber, dass die zusätzliche Verfügbarkeit weiterer effektiver Therapien in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Verbesserung der Überlebenszeit des Patienten führt. Bei gleichbleibender Inzidenz der Erkrankung könnte eine solche Verlängerung des Überlebens der Patienten die beobachtete Zunahme der Prävalenz erklären.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung

¹⁰ Es wurden die Rohwerte ohne Hochrechnung mithilfe des Korrekturfaktors von 1,75 ausgewertet.

kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Macitentan (Opsumit®)	741–11.031	644–9.575

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben sich direkt aus der Schätzung der Ein-Jahres-Prävalenz in Tabelle 3-6. Alle Berechnungsschritte und Annahmen, die zur Bestimmung der Zielpopulation notwendig waren, sind im vorherigen Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben. Der mögliche Anteil von Kindern an der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bleibt hierbei unberücksichtigt. Aufgrund der Auswertung des COMPERA-Registers, das mit Datenstand vom 02.08.2015 einen Anteil an Patienten unter 18 Jahren von 1,6% ausweist [103], wird jedoch davon ausgegangen, dass der Anteil von Kindern und Jugendlichen an der Gesamtprävalenz vernachlässigbar gering ist.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen

Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III, die mit einer Mono- oder einer Kombinationstherapie behandelt werden	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	644–9.575

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1; eine Aufteilung des Anwendungsgebietes erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf mögliche Effektmodifikatoren ergaben. Die Anzahl der Patienten in der GKV mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht damit der in Tabelle 3-8 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Als Ausmaß des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation wird wie in Modul 4 hergeleitet ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Erkrankung; Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden im Wesentlichen Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Fachinformationen, etc. herangezogen, die Actelion zum Zeitpunkt des Beginns der Erstellung des Dossiers bereits aus vorherigen Recherchen zum gleichen Themenkomplex vorlagen. Sofern notwendig, wurden die vorliegenden Informationen durch unsystematische Freitextsuchen ergänzt. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über www.pubmed.org) durchsucht. Suchzeitraum war von Januar bis August 2016. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung bzw. den ungedeckten therapeutischen Bedarf; ein systematischer Ein- oder Ausschluss der gefundenen Publikationen fand nicht statt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Macitentan (Opsumit®).

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Grundlage der Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung war die Zielpopulation, so wie sie in Abschnitt 3.2.1 definiert wurde.

Es wurde im Wesentlichen die gleiche Herangehensweise gewählt, wie sie auch schon im ersten Nutzendossier von Macitentan beschrieben wurde. Zentrale Datengrundlagen dieser Herangehensweise bildeten eine Auswertung des COMPERA-Registers sowie Verordnungsdaten aus der IMS®-LRx-Datenbank. Um die mögliche zeitliche Entwicklung seit der Erstellung des ersten Nutzendossiers von Macitentan berücksichtigen zu können, wurden für beide Datenquellen aktualisierte Auswertungen angefordert.

Die Umrechnung der Patientenzahlen von Gesamt- auf GKV-Population bzw. umgekehrt von GKV- auf Gesamtpopulation wurde auf Grundlage des Verhältnisses der Größen von GKV-Population und Gesamtpopulation berechnet. Die hierfür jeweils notwendigen Populationsgrößen entstammen folgenden Quellen:

1. Die Anzahl der in Deutschland im Jahr 2014 gesetzlich-versicherten Personen wurde aus einem Merkzettel des Bundesministeriums für Gesundheit bestimmt:

Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juni 2015.
Abgerufen unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf

2. Die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahresdurchschnitt 2014 (Grundlage: Zensus 2011) wurde aus den Angaben des statistischen Bundesamtes auf www.gbe-bund.de bestimmt.

Alle für die Bestimmung von Inzidenz und Prävalenz notwendigen Berechnungen wurden (soweit möglich) anhand ungerundeter Werte mit Hilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt [101].

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben sich direkt aus der Schätzung der Ein-Jahres-Prävalenz in Tabelle 3-6. Alle Berechnungsschritte und Annahmen, die zur Bestimmung der Zielpopulation notwendig waren, sind in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. (2009): Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*; 119(22):2894-903.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. (2016): 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*; 37(1):67-119.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. (2013): Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*; 62(25, Supplement):D34-D41.
4. Galiè N, Palazzini M, Manes A (2010): Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a clarification is needed. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 36(5):986-90.
5. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. (2004): Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*; 43(12 Suppl S):5S-12S.

6. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. (2009): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*; 30(20):2493-537.
7. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galie N, et al. (2009): End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*; 54(1 Suppl):S97-107.
8. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR, et al. (2009): Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*; 54(1 Suppl):S20-31.
9. Rabinovitch M (2008): Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *The Journal of clinical investigation*; 118(7):2372-9.
10. Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A (2010): The arterial load in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*; 19(117):197-203.
11. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapon VF, Haworth SG, Frost AE, et al. (2004): End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol*; 43(12 Suppl S):48S-55S.
12. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. (2009): ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*; 119(16):2250-94.
13. Chan SY, Loscalzo J (2008): Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *Journal of molecular and cellular cardiology*; 44(1):14-30.
14. Dupuis J, Hoeper MM (2008): Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 31(2):407-15.
15. Agarwal R, Gombert-Maitland M (2011): Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. *American heart journal*; 162(2):201-13.
16. MSD Sharp & Dohme GmbH (2014): Adempas® 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Uptravi®; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G (2014): Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*; 130(24):2189-208.
19. Dupuis J (2007): Endothelin: setting the scene in PAH. *Eur Respir Rev*; 16(102):3-7.
20. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, et al. (2001): Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*; 120(5):1562-9.

21. Vancheeswaran R, Azam A, Black C, Dashwood MR (1994): Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *The Journal of rheumatology*; 21(7):1268-76.
22. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, Saito Y, Matsumura M, Ueda T, et al. (1991): Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation*; 84(6):2280-5.
23. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. (2004): Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 170(11):1212-7.
24. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. (1993): Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*; 328(24):1732-9.
25. Langleben D, Dupuis J, Langleben I, Hirsch AM, Baron M, Senecal JL, et al. (2006): Etiology-specific endothelin-1 clearance in human precapillary pulmonary hypertension. *Chest*; 129(3):689-95.
26. Galiè N, Grigioni F, Bacchi Reggiani L (1996): Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest*; 26:A48.
27. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, Polak JM, Yacoub MH, Morrell NW, et al. (2002): ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 165(3):398-405.
28. Cardillo C, Kilcoyne CM, Wacławski M, Cannon RO, 3rd, Panza JA (1999): Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*; 33(2):753-8.
29. Clozel M, Gray GA, Breu V, Löffler BM, Osterwalder R (1992): The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*; 186(2):867-73.
30. Filep JG, Fournier A, Foldes-Filep E (1995): Acute pro-inflammatory actions of endothelin-1 in the guinea-pig lung: involvement of ETA and ETB receptors. *British journal of pharmacology*; 115(2):227-36.
31. Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D (2008): Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *European heart journal*; 29(16):1936-48.
32. Kelland NF, Kuc RE, McLean DL, Azfer A, Bagnall AJ, Gray GA, et al. (2010): Endothelial cell-specific ETB receptor knockout: autoradiographic and histological characterisation and crucial role in the clearance of endothelin-1. *Canadian journal of physiology and pharmacology*; 88(6):644-51.
33. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schafers HJ (2002): Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation*; 105(9):1034-6.
34. Black SM, Mata-Greenwood E, Dettman RW, Ovadia B, Fitzgerald RK, Reinhartz O, et al. (2003): Emergence of smooth muscle cell endothelin B-mediated vasoconstriction in lambs with experimental congenital heart disease and increased pulmonary blood flow. *Circulation*; 108(13):1646-54.

35. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H, Tojo A, Nagata D, Suzuki E, et al. (1999): Effects of hypertension, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia on endothelin type B receptor-mediated nitric oxide release from rat kidney. *Circulation*; 99(9):1242-8.
36. Gregan B, Schaefer M, Rosenthal W, Oksche A (2004): Fluorescence resonance energy transfer analysis reveals the existence of endothelin-A and endothelin-B receptor homodimers. *Journal of cardiovascular pharmacology*; 44 Suppl 1:S30-3.
37. Clozel M, Gray GA (1995): Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *Journal of cardiovascular pharmacology*; 26 Suppl 3:S262-4.
38. Clozel M, Flores S (2006): Endothelin receptors as drug targets in chronic cardiovascular diseases: the rationale for dual antagonism. *Drug Development Research*; 67(11):825-34.
39. Sauvageau S, Thorin E, Caron A, Dupuis J (2007): Endothelin-1-induced pulmonary vasoreactivity is regulated by ET(A) and ET(B) receptor interactions. *Journal of vascular research*; 44(5):375-81.
40. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. (2001): Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *The Journal of investigative dermatology*; 116(3):417-25.
41. McGoon MD, Kane GC (2009): Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*; 84(2):191-207.
42. Hayes Jr D (2007): Idiopathic pulmonary arterial hypertension misdiagnosed as asthma. *J Asthma*; 44(1):19-22.
43. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. (2006): Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 173(9):1023-30.
44. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. (2010): Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*; 137(2):376-87.
45. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, et al. (2012): Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 186(8):790-6.
46. Huscher D, Hoeper M, Pittrow D (2012): Auswertung der COMPERA-Daten vom 02.06.2012.
47. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. (1991): Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine*; 115(5):343-9.
48. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD (2012): An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*; 142(2):448-56.
49. Domenighetti G (2007): Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. *Swiss medical weekly*; 137(23-24):331-6.
50. Poms AD, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon MD (2013): Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest*; 144(1):169-76.
51. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. (1987): Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of internal medicine*; 107(2):216-23.

52. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, et al. (2007): Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest*; 132(2):373-9.
53. Gomberg-Maitland M (2011): Naming and understanding rare diseases: International Classification of Diseases coding and the epidemiologic designations of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*; 139(3):482-3.
54. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, et al. (2010): Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 36(3):549-55.
55. Agarwal R, Gomberg-Maitland M (2012): Prognostication in pulmonary arterial hypertension. *Heart failure clinics*; 8(3):373-83.
56. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. (2015): Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*; 148(4):1043-54.
57. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015): Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*; 65(1):5-29.
58. Batal O, Khatib OF, Dweik RA, Hammel JP, McCarthy K, Minai OA (2012): Comparison of baseline predictors of prognosis in pulmonary arterial hypertension in patients surviving ≤ 2 years and those surviving > 5 years after baseline right-sided cardiac catheterization. *The American journal of cardiology*; 109(10):1514-20.
59. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. (2010): Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*; 122(2):164-72.
60. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. (2012): The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*; 141(2):354-62.
61. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD (2011): Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*; 139(6):1285-93.
62. Lordan JL, Corris PA (2011): Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. *Expert review of respiratory medicine*; 5(3):441-54.
63. Chen H, Shiboski SC, Golden JA, Gould MK, Hays SR, Hoopes CW, et al. (2009): Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 180(5):468-74.
64. Dandel M, Lehmkuhl HB, Mulahasanovic S, Weng Y, Kemper D, Grauhan O, et al. (2007): Survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after listing for transplantation: impact of iloprost and bosentan treatment. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*; 26(9):898-906.
65. Rubenfire M, Lippo G, Bodini BD, Blasi F, Allegra L, Bossone E (2009): Evaluating health-related quality of life, work ability, and disability in pulmonary arterial hypertension: an unmet need. *Chest*; 136(2):597-603.
66. Matura LA, Carroll DL (2010): Human responses to pulmonary arterial hypertension: review of the literature. *The Journal of cardiovascular nursing*; 25(5):420-7.

67. Flattery MP, Pinson JM, Savage L, Salyer J (2005): Living with pulmonary artery hypertension: patients' experiences. *Heart & lung : the journal of critical care*; 34(2):99-107.
68. McDonough A, Matura LA, Carroll DL (2011): Symptom experience of pulmonary arterial hypertension patients. *Clinical nursing research*; 20(2):120-34.
69. Peloquin J, Robichaud-Ekstrand S, Pepin J (1998): [Quality of life perception by women suffering from stage III or IV primary pulmonary hypertension and receiving prostacyclin treatment]. (La perception de la qualite de vie de femmes souffrant d'hypertension pulmonaire primaire au stade III ou IV et recevant un traitement a la prostacycline.). *The Canadian journal of nursing research = Revue canadienne de recherche en sciences infirmieres*; 30(1):113-36.
70. McCollister DH, Beutz M, McLaughlin V, Rumsfeld J, Masoudi FA, Tripputi M, et al. (2010): Depressive symptoms in pulmonary arterial hypertension: prevalence and association with functional status. *Psychosomatics*; 51(4):339- e8.
71. PHA Europe (2012): The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey. [Zugriff: 21.06.2013]. URL: <http://www.phaeurope.org/projects-activities/pah-patient-and-carer-survey/>.
72. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, et al. (2005): Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory research*; 6:92.
73. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ (2007): Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*; 26(2):181-7.
74. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J (2006): The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*; 15(1):103-15.
75. Cima K, Twiss J, Speich R, McKenna SP, Grunig E, Kahler CM, et al. (2012): The German adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). *Health and quality of life outcomes*; 10:110.
76. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, et al. (2014): Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*; 146(2):449-75.
77. European Society of Cardiology (2012): Recommendations for Guideline Production. A document for Task Force Members Responsible for the Production and Updating of ESC Guidelines. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology (ESC). [Zugriff: 19.01.2016]. URL: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/about/ESC_Guidelines_for_Guidelines_Update_2012_for_web.pdf.
78. Osterspey A (2006): Erstellung von Leitlinien in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: http://leitlinien.dgk.org/files/2006_Leitlinie_Erstellung_von_Leitlinien.pdf.
79. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. (2013): Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 62(25, Supplement):D60-D72.

80. Klose H, Opitz C, Bremer H, Ewert R, Bonderman D, Rosenkranz S, et al. (2014): Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 139 Suppl 4:S142-50.
81. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. (2010): [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. (Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH): Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010.). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 135 Suppl 3:S87-101.
82. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. (2011): Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. International journal of cardiology; 154 Suppl 1:S20-33.
83. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. (2005): Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation; 111(23):3105-11.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Macitentan. [Zugriff: 15.01.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-449/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Riociguat [Zugriff: 15.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1_Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf.
86. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
87. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. (2005): New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. The American journal of cardiology; 95(2):199-203.
88. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. (2010): Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation; 122(2):156-63.
89. Gombert-Maitland M, Bull TM, Saggar R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. (2013): New Trial Designs and Potential Therapies for Pulmonary Artery Hypertension. Journal of the American College of Cardiology; 62(25, Supplement):D82-D91.
90. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2009): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension [Zugriff: 12.09.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf.
91. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2012): Macitentan - Clinical Trial Document, Abschnitt 2.5 - Clinical Overview. VERTRAULICH.
92. Clozel M (2016): Endothelin research and the discovery of macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology;ajpregu 00475 2015.

93. Ohnesorge J, Egenlauf B, Benjamin N, Fischer C, Enderle Y, Burhenne J, et al. (2016): P 393 - Change of sildenafil plasma concentrations after transition from bosentan to macitentan in pulmonary arterial hypertension.
94. European Medicines Agency (COMP) (2011): Public summary of opinion on orphan designation - Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. [Zugriff: 10.08.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/10/WC500116527.pdf.
95. Europäisches Parlament, Rat (2000): Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; L18: S. 1-5.
96. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Macitentan (Opsumit®) - Modul 3 A. [Zugriff: 30.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-447/2014-01-28_Modul3A_Macitentan.pdf.
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014): Riociguat - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V - Dossierbewertung - Auftrag: G14-02, Version: 1.0, Stand: 08.07.2014. [Zugriff: 04.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-494/2_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG_Riociguat.pdf.
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014): Macitentan - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V - Dossierbewertung - Auftrag: G14-01, Version: 1.0, Stand: 08.04.2014. [Zugriff: 04.05.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-450/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): 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. [Zugriff: 25.11.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): 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 - Riociguat. [Zugriff: 04.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_TrG.pdf.
101. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2015): Modell zur Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH.
102. Technische Universität Dresden, Gwt-Tud GmbH Dresden Germany (2007): COMPERA - COMPERA/COMPERA-Kids (NCT01347216). Stand des Eintrags: 16. Juli 2014. [Zugriff: 04.05.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347216>
103. Huscher D, Hoepfer M, Pittrow D (2015): Prävalenz und Inzidenz der PAH - Auswertung der COMPERA-Daten vom 01.11.2015.

104. Statistisches Bundesamt (2015): Gesundheitsberichtserstattung des Bundes - Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 02.12.2015]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
105. Bundesministerium für Gesundheit (2015): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juni 2015). [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.
106. Richter H, Dombrowski S, Hamer H, Hadji P, Kostev K (2015): Use of a German longitudinal prescription database (LRx) in pharmacoepidemiology. German medical science : GMS e-journal; 13:Doc14.
107. Willert T, Walker J, Schramm W (2012): Regionale Analyse der medikamentösen Behandlungsprävalenz und Arzneimitteltherapie von Diabetes mellitus in Deutschland. (Regionale Analyse der medikamentösen Behandlungsprävalenz und Arzneimitteltherapie von Diabetes mellitus in Deutschland.). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 137(46):2363-8.
108. IMS Health (2015): IMS[®] LRx - Source of Business: PAH v2.7 04/2015, Reiter: Combi_OnDrug_Total. VERTRAULICH.
109. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer[®] 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
110. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis[®] 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
111. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Adcirca[®] 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2013 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
112. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris[®] 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
113. OMT Med GmbH & Co. KG (2012): Remodulin 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
114. Pfizer (2005): Revatio[®] 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
115. Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D (2016): Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. International journal of cardiology; 203:612-3.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III, in Mono- oder Kombinationstherapie	1x täglich (kontinuierlich)	365	1
Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten				
Bosentan (Tracleer®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt	2x täglich (kontinuierlich)	365	1
Ambrisentan (Volibris®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie	1x täglich (kontinuierlich)	365	1
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren				
Sildenafil (z.B. Sildenafil ratiopharm® PAH)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	3x täglich (kontinuierlich)	365	1
Tadalafil (Adcirca®)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	1x täglich (kontinuierlich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lösliche-Guanylatcyclyase-Stimulatoren				
Riociguat (Adempas®) ¹	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten	3x täglich (kontinuierlich)	365	1
IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten				
Selexipag (Uptravi®) ²	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	2x täglich (kontinuierlich)	365	1
Prostanoide				
Iloprost (Ventavis®)	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	6 bis 9x täglich (kontinuierlich)	365	1
Treprostinil s.c./i.v. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	1x täglich (kontinuierlich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbte PAH und mit Bindegeweberkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	1x täglich (kontinuierlich)	365	1
Epoprostenol (Veletri®)	Erwachsene Patienten zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder erbliche PAH und PAH in Verbindung mit Symptomen der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III – IV zur Verbesserung der Belastbarkeit)	1x täglich (kontinuierlich)	365	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. ¹⁾ Riociguat zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. ²⁾ Selexipag zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. Hinweis: Selexipag kommt als Kombinationstherapie nur für Patienten in Frage, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der vorliegenden Kostendarstellung wird neben den Kosten, die der GKV durch Macitentan entstehen, auf die Kosten für alle vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien eingegangen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der weiteren medikamentösen Therapieoptionen wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-10].

Um die Versorgung und den Therapieansatz mit dem Prostacyclin Epoprostenol und den Prostacyclin-Analoga Iloprost, Treprostinil subkutan sowie Treprostinil intravenös besser nachvollziehen zu können, wurden jeweils Experten des Uniklinikums Köln um ein Gutachten ersucht, das die Anwendung im klinischen Alltag beschreibt. Diese Gutachten

wurden für die Prostanoiden zusätzlich zu den jeweiligen Fachinformationen herangezogen [11-14].

Zu bewertendes Arzneimittel: Macitentan (Opsumit®)

Macitentan wird gemäß Fachinformation 1x täglich oral eingenommen. Dies kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen [5]. Da es sich bei der PAH um eine progressive und zum jetzigen Zeitpunkt unheilbare Krankheit handelt, ist folglich von einer kontinuierlichen Behandlung mit Macitentan und damit von 365 Behandlungen pro Patient und Jahr auszugehen.

Auch bei den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich jeweils um kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien [2-10].

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie

Bosentan (Tracleer®)

Die Fachinformation von Bosentan schreibt die 2x tägliche orale Gabe morgens und abends mit oder unabhängig von den Mahlzeiten vor. Zudem wird empfohlen, die Filmtabletten mit etwas Wasser einzunehmen [6]. Da auch hier eine Dauertherapie vorliegt, ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

Ambrisentan (Volibris®)

Ambrisentan sollte gemäß Fachinformation 1x täglich oral eingenommen werden [7]. Im Rahmen einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

Sildenafil (z.B. Sildenafil ratiopharm® PAH)

Die Behandlung mit Sildenafil erfolgt kontinuierlich 3x täglich als orale Gabe. Daraus ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

Tadalafil (Adcirca®)

Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung beträgt 1x täglich oral und kann zum Essen oder unabhängig davon eingenommen werden [9]. Der Behandlungsmodus ist kontinuierlich, es resultieren 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Riociguat (Adempas®)

Riociguat sollte gemäß Fachinformation 3x täglich oral eingenommen werden. Der zeitliche Abstand zwischen den Gaben sollte etwa 6 bis 8 Stunden betragen [10]. Wie bei den anderen Therapiealternativen erfolgt die Behandlung kontinuierlich über 365 Tage pro Patient und pro Jahr.

Selexipag (Uptravi)

Die Fachinformation von Selexipag schreibt die 2x tägliche orale Gabe vor. Dies sollte einmal morgens und einmal abends in einem Abstand von etwa 12 Stunden erfolgen [1]. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich über 365 Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

Iloprost (Ventavis®)

Die Fachinformation von Iloprost empfiehlt die Anwendung von 6 bis 9 Einzelinhalationsdosen täglich. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen Zustand und unterliegt der Entscheidung des Arztes und kann somit patientenindividuell unterschiedlich sein [2]. Da die PAH aber – wie bereits beschrieben – eine progressive und unheilbare Erkrankung darstellt, wird auch bei Iloprost rechnerisch von 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ausgegangen. Sollte es unter dieser Behandlung jedoch zu einer Verschlechterung kommen, sollte laut Fachinformation eine intravenöse Prostacyclinbehandlung in Erwägung gezogen werden [2].

Treprostinil (Remodulin®)

Treprostinil wird gemäß Fachinformation als intravenöse oder subkutane Dauerinfusion angewendet [3]. Pro Patient und Jahr ergeben sich 365 Behandlungstage.

Epoprostenol (Epoprostenol Rotexmedica)

Das Prostacyclin Epoprostenol eignet sich nach Angaben der Fachinformation für eine Dauerinfusion [4]. Der Behandlungsmodus ist kontinuierlich, es ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Epoprostenol (Veletri®)

Seit dem 01.10.2016 ist Epoprostenol in einer weiteren Handelsform erhältlich. Veletri® kann wie Epoprostenol Rotexmedica als Langzeit-Dauerinfusion angewendet werden. Anders als Epoprostenol-Rotexmedica ist Veletri® thermostabil. Zur Aufbewahrung der Epoprostenol-Lösung in einer portablen Pumpe ist daher kein tragbares Kaltbeutelssystem notwendig, dass die Temperatur dauerhaft bei 2 bis 8 Grad Celcius zu halten [15].

Da der Behandlungsmodus als kontinuierlich einzustufen ist, resultieren pro Patient und Jahr 365 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III, in Mono- oder Kombinationstherapie	1x täglich (kontinuierlich)	365
Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie			
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten			
Bosentan (Tracleer®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt	2x täglich (kontinuierlich)	365
Ambrisentan (Volibris®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie	1x täglich (kontinuierlich)	365
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren			
Sildenafil (z.B. Sildenafil ratiopharm® PAH)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperl. Leistungsfähigkeit	3x täglich (kontinuierlich)	365
Tadalafil (Adcirca®)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperl. Leistungsf.	1x täglich (kontinuierlich)	365
Lösliche-Guanylatcyclyase-Stimulatoren			
Riociguat (Adempas®) ¹	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-antagonisten	3x täglich (kontinuierlich)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten			
Selexipag (Uptravi®) ²	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	2x täglich (kontinuierlich)	365
Prostanoide			
Iloprost (Ventavis®)	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	6 bis 9x täglich (kontinuierlich)	365
Treprostinil s.c./i.v. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	1x täglich (kontinuierlich)	365
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbte PAH und mit Bindegewbserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	1x täglich (kontinuierlich)	365
Epoprostenol (Veletri®)	Erwachsene Patienten zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder erbliche PAH und PAH in Verbindung mit Symptomen der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III – IV zur Verbesserung der Belastbarkeit)	1 x täglich (kontinuierlich)	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

- ¹⁾ Riociguat zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt.
- ²⁾ Selexipag zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. Hinweis: Selexipag kommt als Kombinationstherapie nur für Patienten in Frage, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III, in Mono-oder Kombinationstherapie	365	1x 10 mg (1x 1 Film-tablette)	3.650 mg (365 Filmtabletten)
Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten				
Bosentan (Tracleer®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt	365	2x 125 mg (2x 1 Film-tablette)	91.250 mg (730 Filmtabletten)
Ambrisentan (Volibris®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie	365	1x 5 mg – 1x 10 mg (1x 1 Film-tablette)	1.825 mg – 3.650 mg (365 Filmtabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren				
Sildenafil (z.B. Sildenafil ratiopharm® PAH)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	365	3x 20 mg (3x 1 Filmtablette)	21.900 mg (1.095 Filmtabletten)
Tadalafil (Adcirca®)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	365	1x 40 mg (2x 20 mg) (2x 1 Filmtablette)	14.600 mg (730 Filmtabletten)
Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulatoren				
Riociguat (Adempas®) ¹	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten	365	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase	
			3x 1,0 mg – 3x 2,5 mg (3x 1 Filmtablette)	1.116 mg ² – 2.611,5 mg (1.095 Filmtabletten)
			Jahr 2: Erhaltungsphase	
			3x 1,0 mg – 3x 2,5 mg (3x 1 Filmtablette)	1.095 mg ³ – 2.737,5 mg (1.095 Filmtabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten				
Selexipag (Upravi®) ⁴	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	365	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase	
			2x 200 µg - 2x 1.600 µg (2x 1 Filmtablette)	148.800 µg – 1.089.600 µg (744 – 978 Filmtabletten)
			Jahr 2: Erhaltungsphase	
			2x 200 µg - 2x 1.600 µg (2x 1 Filmtablette)	146.000 µg – 1.168.000 µg (730 Filmtabletten)
Prostanoide				
Iloprost (Ventavis®)	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	365	6 bis 9x 10 µg/ml (6 bis 9 Einzelinhalationsdosen)	21.900 µg – 32.850 µg (2.190 – 3.285 Einzelinhalationsdosen)
Treprostinil s. c./i. v. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	365	Jahr 1	
			1,10 mg – 4,39 mg	1.409,77 mg (7,05 Durchstechflaschen) ⁵
			Jahr 2	
			4,39 mg – 4,68 mg	1.683,49 mg (8,42 Durchstechflaschen) ⁵

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbte PAH und mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	365	2x 1,5 mg (1x 2 Durchstechflaschen)	1.095 mg (730 Durchstechflaschen) ⁶
Epoprostenol (Veletri®)	Erwachsene Patienten zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder erbliche PAH und PAH in Verbindung mit Symptomen der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III – IV zur Verbesserung der Belastbarkeit)	365	Zubereitung durch die Apotheke ⁷	
			1,757952 mg (1 ganze und 1 angebrochene Stechampulle)	641,65 mg (etwa 428 Stechampullen) ⁶
			Zubereitung durch den Patienten ⁷	
			2x 1,5 mg (1x 2 Stechampullen)	1.095 mg (730 Stechampullen) ⁶

1) Riociguat zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt.

2) Unter der Annahme, dass 2 Wochen lang ein Titrationsversuch auf 3x täglich 1,5 mg erfolgt und anschließend wieder auf 1 mg heruntertitriert wird.

3) Unter der Annahme, dass der Patient 3x täglich 1 mg erhält.

4) Selexipag zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. Hinweis: Selexipag kommt als Kombinationstherapie nur für Patienten in Frage, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist.

5) Grundlage für die Berechnung bildet die in den Gutachten zur „Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan“ bzw. „intravenös“ angegebene Anzahl der Durchstechflaschen auf Basis der medizinischen Expertise.

6) Grundlage für die Berechnung bildet die Studie von Sitbon et al., die eine maximale Dosierung in Höhe von 16 ng/kg/min beschreibt. Über die Angaben in der Fachinformation hinausgehende Dosierungen aus der Fachliteratur werden auch im Gutachten zur „Therapie und Versorgung mit Epoprostenol“ erwähnt (z.B. Sitbon et al. und Akagi et al.) und daher hier berücksichtigt.

⁷⁾ Abhängig davon, von welcher Person die Gebrauchslösung hergestellt wird, ist entweder Verwurf (geschulter Patient) oder mit keinem Verwurf (Apotheker) zu rechnen. Die Gründe hierfür sind ausführlich im nachfolgenden Text beschrieben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Dosierung und Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-10]. Bei den Prostacyclin-Analoga Iloprost und Treprostinil sowie dem Prostacyclin Epoprostenol werden zusätzlich die von der Uniklinik Köln erstellten Gutachten zur Therapie und Versorgung in der Indikation der pulmonalen arteriellen Hypertonie herangezogen, um den klinischen Alltag besser abbilden zu können [11-14]. Neben dem Gutachten wurde bei Epoprostenol für die Berechnung des Verbrauchs die Studie von Sitbon et al. verwendet [18]. Eine differenzierte Betrachtung des Verbrauches in Jahr 1 und Jahr 2 erfolgt bei Riociguat, Selexipag, und Treprostinil. Bei allen weiteren medikamentösen Therapieoptionen ergeben sich bezüglich der Jahresdurchschnittsverbräuche keine Unterschiede in den Jahren 1 und 2, sodass die gesonderte Betrachtung entfällt.

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurde das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2013 angenommen [16]. Im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung schließt diese Annahme nicht aus, dass die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe patientenindividuell unterschiedlich hoch ausfallen kann.

Zu bewertendes Arzneimittel: Macitentan (Opsumit®)

Die Fachinformation schreibt die 1x tägliche orale Gabe von 10 mg vor [5]. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch pro Jahr in Höhe von 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) und insgesamt 365 Filmtabletten (= 1x 365 Tage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie

Bosentan (Tracleer®)

Folgt man den Angaben in der Fachinformation, erhalten erwachsene Patienten mit PAH eine Erhaltungsdosis von 2x täglich 125 mg. Lediglich in den ersten 4 Wochen werden Patienten mit 2x täglich 62,5 mg therapiert [6]. Auf Basis der Erhaltungsdosis resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 91.250 mg (= 2x 125 mg x 365 Tage) und insgesamt 730 Filmtabletten (= 2x 365 Tage).

Ambrisentan (Volibris®)

Die Fachinformation von Ambrisentan empfiehlt die 1x tägliche orale Gabe von 5 mg. Eine Dosiserhöhung auf 10 mg ist insbesondere für Patienten mit PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung möglich, auch wenn dabei ein Anstieg der peripheren Ödeme beobachtet wurde [7]. Pro Patient und pro Jahr werden 1.825 mg (= 5 mg x 365 Tage) bis 3.650 mg (= 10 mg x 365 Tage) und insgesamt 365 Filmdabletten (= 1x 365 Tage) verbraucht.

Sildenafil (z.B. Sildenafil ratiopharm® PAH)

Für Sildenafil wird eine orale Dosierung von 3x täglich 20 mg empfohlen [8]. Der durchschnittliche Verbrauch pro Jahr beträgt somit 21.900 mg (= 3x 20 mg x 365 Tage) und 1.095 Filmdabletten (= 3 x 365 Tage).

Tadalafil (Adcirca®)

Die Fachinformation von Tadalafil schreibt die 1x tägliche orale Gabe von 40 mg (2x 20 mg) vor [9]. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 14.600 mg. Da Tadalafil nur in der 20 mg-Wirkstärke erhältlich ist, werden pro Patient und pro Jahr 730 Filmdabletten (=2x 365 Tage) verbraucht.

Riociguat (Adempas®)

Die Behandlung mit Riociguat wird mit einer Dosistitration eingeleitet. Die empfohlene Anfangsdosis laut Fachinformation beträgt 3x täglich 1 mg für 2 Wochen. Die Dosis sollte anschließend alle 2 Wochen um 3x täglich 0,5 mg bis maximal 3x täglich 2,5 mg erhöht werden. Im Rahmen der Erhaltungsdosis sollte die individuell eingestellte Dosis beibehalten werden, sofern keine Anzeichen und Symptome einer Hypotonie dagegen sprechen [10].

Im ersten Jahr (Titrations- und Erhaltungsphase) ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 1.116 mg (Minimalverbrauch) bis 2.611,5 mg (Maximalverbrauch) und insgesamt 1.095 Filmdabletten (= 3x 365 Tage). Im 2. Jahr resultiert eine entsprechende Spanne zwischen 1.095 mg bis 2.737,5 mg und ebenfalls 1.095 Filmdabletten (= 3x 365 Tage) pro Patient.

Selexipag (Uptravi®)

Die Behandlung mit Selexipag erfolgt initial im Rahmen einer individualisierten Dosistitration. Selexipag wird 2x täglich eingenommen, die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2x täglich 200 µg jeweils in einem Abstand von etwa 12 Stunden. Zu Behandlungsbeginn und zu jedem Titrationsschritt sollte die erste Dosis am Abend eingenommen werden. Im Anschluss an die Anfangsdosis wird die Dosis – üblicherweise in wöchentlichen Intervallen – um 200 µg je Anwendung gesteigert, bis die höchste individuell verträgliche Dosis erreicht ist. Die maximale Dosis gemäß Fachinformation beträgt 2x täglich 1.600 µg. Die Dosis sollte auf das vorherige Level reduziert werden, sofern eine Dosis erreicht wird, die nicht toleriert werden kann [1].

An die individualisierte Dosistitration, die maximal zwei Monate andauern kann, schließt sich eine Erhaltungsphase an, in der der jeweilige Patient die individualisierte Erhaltungsdosis

erhält. Sie ist definiert als die während der Dosistitration höchste verträgliche Dosis und beträgt im Minimum 2x täglich 200 µg und im Maximum 2x täglich 1.600 µg [1]. Sofern sich im Zeitverlauf beim Patienten eine Unverträglichkeit gegenüber der Erhaltungsdosis entwickelt, kann zudem eine symptomatische Behandlung und/oder eine Dosisreduktion auf die nächstgeringere Dosis in Erwägung gezogen werden [1].

Die durchschnittlichen Jahresverbräuche für Jahr 1 (Annahme: 2 Monate Titration/10 Monate Erhaltung) und Jahr 2 (12 Monate Erhaltung) jeweils als Minimal- und Maximalverbrauch zeigt Tabelle 3-13.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch von Selexipag

	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase				Jahr 2: Erhaltungsphase	
	Minimalverbrauch		Maximalverbrauch		Minimalverbrauch	Maximalverbrauch
	2 Monate Titration (56 Tage)	10 Monate Erhaltung (309 Tage)	2 Monate Titration (56 Tage)	10 Monate Erhaltung (309 Tage)	12 Monate Erhaltung (365 Tage)	
Anzahl der Tabletten à 200 µg	126		300 ¹¹		730	
Anzahl der Tabletten à 800 µg			60 ¹²			
Summe	126	618	360	618	730	730
Anzahl der Tabletten pro Jahr	744		978		730	730
Anzahl der Packungen pro Jahr	12,40		16,30		12,17	12,17

Für das Jahr 1 ergibt sich ein minimaler Verbrauch von 744 Filmtabletten und insgesamt 12,4 Packungen pro Jahr. Der minimale Verbrauch resultiert aus der Annahme, dass 200 µg die höchste tolerierte Dosierung darstellt. In diesem Fall erhalten Patienten 2x täglich 200 µg. Maximal eine Woche lang (Woche 2) wird eine Dosissteigerung¹³ auf 2x 400 µg unternommen, bevor die Dosis anschließend wieder auf 2x 200 µg reduziert wird. Bei

¹¹ Die Angabe schließt einen Verwurf in Höhe von 20 Filmtabletten mit ein. Der tatsächliche Verbrauch beträgt demnach 280 Filmtabletten.

¹² Die Angabe schließt einen Verwurf in Höhe von 4 Filmtabletten mit ein. Der tatsächliche Verbrauch beträgt demnach 56 Filmtabletten.

¹³ Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung. Treten innerhalb der Woche pharmakologische Wirkungen auf, die nicht toleriert werden bzw. beherrscht werden können, ist eine Herabsetzung der Dosierung folgerichtig schon vorher notwendig.

Patienten, bei denen die Titration zur Dosissteigerung nicht durch Nebenwirkungen, die auf dem Wirkmechanismus von Uptravi® beruhen, limitiert wurde, ist gemäß Fachinformation ein zweiter Versuch zur Dosissteigerung zulässig [1].

Liegt demgegenüber die höchste verträgliche Dosis eines Patienten bei 1.600 µg, ergibt sich als obere Grenze ein maximaler Tablettenverbrauch von 360 Filmtabletten in der Titrationsphase. Zusammen mit der Erhaltungsphase ergibt sich in Jahr 1 ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 978 Tabletten pro Patient. In Jahr 2 werden pro Patient insgesamt 730 Filmtabletten bzw. 12,17 Packungen verbraucht. Der wirkstoffbezogene Verbrauch beläuft sich in Jahr 1 auf mindestens 148.800 µg¹⁴ und maximal auf 1.089.600 µg. In Jahr 2 werden mindestens 146.000 µg (=2x 200 µg x 365 Tage) und maximal 1.168.000 µg (=2x 1.600 µg x 365 Tage) verbraucht.

Iloprost (Ventavis®)

Die Dosierung pro Einzelinhalation wird in der Fachinformation mit 2,5 µg bis 5 µg Iloprost („am Mundstück des Verneblers freigesetzte Dosis“ [2]) beschrieben. Wenn die Erstdosis in Höhe von 2,5 µg gut vertragen wird, ist die Dosis auf maximal 5 µg zu erhöhen. Verträgt der Patient die 5 µg-Dosis nicht, sollte die Dosis wieder auf 2,5 µg reduziert werden. Als Tagesdosis schreibt die Fachinformation je nach Bedarf und Verträglichkeit eine Spanne zwischen 6 bis 9 Einzelinhalationsdosen vor.¹⁵

Das gebrauchsfertige Ventavis® 10 µg/ml Lösung wird mit einem geeigneten Inhalationsgerät, dem sogenannten Vernebler, verabreicht. Laut Fachinformation von Ventavis® 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler kommen dafür grundsätzlich drei Inhalatortypen in Frage:

- HaloLite und Prodose,
- Venta-Neb und
- I-Neb-AAD [2].

Die Wirkstoffmenge pro Einzelinhalation kann je nach Inhalatortyp variieren: Für HaloLite und Prodose sowie für den Venta-Neb-Inhalator empfiehlt die Fachinformation pro Einzelinhalation den Inhalt einer Ampulle mit 2 ml Ventavis®-Lösung für einen Vernebler in

¹⁴ Unter der Annahme, dass der Patient täglich 2x 200 µg erhält und 1 Woche lang ein Titrationsversuch auf 2x 400 µg unternommen wurde.

¹⁵ Laut der Fachinformation von Ventavis® 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler darf „ausschließlich für Patienten, die mit einer Erhaltungsdosis von 5 Mikrogramm behandelt werden und bei denen es unter Ventavis® 10 Mikrogramm wiederholt zu verlängerten Inhalationszeiten kam, was zu einer unvollständigen Inhalation führen könnte, der Wechsel zu Ventavis® 20 Mikrogramm/ml in Betracht gezogen werden.“ Da dieser Wechsel jedoch nur für eine kleine Patientenpopulation in Frage kommt, wird Ventavis® 20 Mikrogramm/ml in der vorliegenden standardisierten Kostenberechnung nicht betrachtet [17].

die Verneblerkammer zu geben. Lediglich bei der Wahl des Inhalators I-Neb-AAD sind laut Fachinformation 1 ml Ventavis ausreichend [2].

Öffentliche Preisinformationen liegen derzeit lediglich für den Venta-Neb-Inhalator vor, bei dessen Anwendung in jedem Fall 2 ml Ventavis®-Lösung für den Vernebler notwendig sind. Vor diesem Hintergrund wurde die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Iloprost zur Inhalation unter der Annahme durchgeführt, dass 2 ml pro Einzelinhalation mit dem Venta-Neb-Inhalator verbraucht werden. Hier stellt die Packung à 300x 2ml Ventavis® (PZN: 03478825) die aus Sicht der GKV wirtschaftlichste Packung dar. Unterstützt wird die Wahl dieser Berechnungsgrundlage von den Inhalten des Gutachtens „Therapie und Versorgung mit Iloprost inhalativ in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie“ der Uniklinik Köln. Hier wurde ebenfalls ein Verbrauch in Höhe von 2 ml Ventavis®-Lösung und die Verwendung des Venta-Neb-Inhalators mit entsprechender Kostenangabe berichtet [11].

Sowohl aus der Fachinformation als auch aus dem Gutachten zur Therapie und Versorgung mit Iloprost inhalativ geht demnach hervor, dass für jede Einzelinhalation der komplette Inhalt einer Ampulle mit 2ml Ventavis® Lösung unmittelbar in die Verneblerkammer gegeben werden muss. Im Vernebler gebliebene Lösungsreste sind zu verwerfen [2, 11].

Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von mindestens 21.900 µg (= 6x 10 µg/ml x 365 Tage) und insgesamt 2.190 Einzelinhalationsdosen pro Jahr (= 6x 365 Tage) und maximal 32.850 µg (= 9x 10 µg/ml x 365 Tage) und insgesamt 3.285 Einzelinhalationsdosen pro Jahr (= 9x 365 Tage).

Treprostinil (Remodulin®)

Das Gutachten der Uniklinik Köln zur „Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan bzw. intravenös in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie“ beschreibt den Jahresdurchschnittsverbrauch sowohl für das Jahr 1 als auch für das Folgejahr. Es wird sowohl der Verbrauch laut Fachinformation als auch der Verbrauch auf Basis der medizinischen Expertise dargestellt. Da die Angaben der medizinischen Expertise im Gutachten die Erfahrungen des klinischen Alltags widerspiegeln, wurden diese Werte für die Kostenberechnung zugrunde gelegt. Die initiale Dosis in Jahr 1 in der ersten Therapiewoche liegt demnach bei 10 ng/KG/min, die kontinuierlich und gleichmäßig auf 40 ng/KG/min gesteigert wird. Die Dosierung wird somit in Abhängigkeit des Körpergewichts und der Infusionsgeschwindigkeit berechnet. Für das Körpergewicht wurde das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg gewählt [16]. Pro Tag werden 1,10 mg bis 4,39 mg Treprostinil verbraucht. Auf eine Woche hochgerechnet ergibt sich für einen Patienten mit 76,3 kg eine wöchentliche Gesamtdosis von 7,69 mg bis 30,76 mg in der 53. Therapiewoche. Über das erste Behandlungsjahr summieren sich die verabreichten Mengen an Treprostinil laut der Experten des Uniklinikums Köln auf 1.409,77 mg, was bei einer Flaschengröße von 200 mg insgesamt zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von ca. 7,05 Durchstechflaschen führt [12, 13].

In Jahr 2 beginnt die Dosierung bei 40 ng/KG/min und wird bis zur 53. Therapiewoche kontinuierlich auf 42,6 ng/KG/min gesteigert. Pro Tag liegt der Verbrauch bei 4,39 mg bis

4,68mg Treprostinil. Bezogen auf das Behandlungsjahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 1.683,49mg und insgesamt ca. 8,42 Durchstechflaschen [12, 13].

Da bezüglich des Jahresdurchschnittsverbrauchs keine Unterschiede zwischen der subkutanen und intravenösen Darreichungsform von Treprostinil bestehen, wird in diesem Abschnitt auf eine differenzierte Betrachtung verzichtet [12, 13]

Epoprostenol (Epoprostenol Rotexmedica)

Gemäß Fachinformation liegt die mittlere tolerierte Höchstdosis von Epoprostenol (Epoprostenol Rotexmedica) bei 8,6ng/kg/min [4]. Die Experten der Uniklinik Köln deuten aber mit Verweis auf Daten aus der Literatur auf zum Teil noch höhere Verbräuche im Versorgungsalltag hin [14]. Diese Aussage kann durch entsprechende Studien belegt werden. So verweisen Sitbon et al. auf eine initiale Dosierung von 1ng/kg/min und eine kontinuierliche Dosissteigerung bis auf 16ng/kg/min. Akagi et al. beschreiben demgegenüber eine mittlere Dosierung in Höhe von 107ng/kg/min im Rahmen der Behandlung einer japanischen Patientenpopulation [18, 19]. Aufgrund der besseren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag wird auf die Angaben von Sitbon et al. zurückgegriffen und rechnerisch ein Verbrauch von 16 ng/kg/min angenommen. Zur Dosierung wurde auch hier das durchschnittliche Körpergewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2013 gewählt [16]. Es ergibt sich eine tatsächlich verabreichte Wirkstoffmenge von 1,757952 mg.

Für die Langzeitbehandlung sind häufig Endkonzentrationen von 15.000ng/ml oder mehr notwendig. Laut Fachinformation werden für die Verdünnung von Epoprostenol Rotexmedica auf eine Endkonzentration in Höhe von 15.000ng/ml beispielsweise 3Durchstechflaschen à 0,5mg oder 1Durchstechflasche à 1,5mg benötigt [20]. Auf Basis des Listenpreises ist die 1,5mg-Packung pro Einheit günstiger als die 0,5mg-Packung (78,61Euro gegenüber 141,76Euro). Für die Zubereitung der verdünnten Lösung ist es daher kostengünstiger eine Durchstechflasche à 1,5mg anstelle von 3 Durchstechflaschen à 0,5 mg zu wählen. Vor diesem Hintergrund werden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die Kosten der 1,5mg-Packung zugrunde gelegt.

Die für die Berechnung verwendete Durchstechflasche mit 1,5mg Epoprostenol in Pulverform sollte nach der Rekonstitution umgehend infundiert werden. Sofern ein tragbares Kaltbeutelsystem verwendet werden kann, ist die rekonstituierte Lösung innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen; ohne Kühlung beträgt die Anwendungsdauer maximal 12 Stunden. Es wird daher davon ausgegangen, dass im Versorgungsalltag pro Tag zwei Durchstechflaschen à 1,5 mg Epoprostenol benötigt werden [4, 14]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 1.095 mg (= 1,5 mg × 2 × 365 Tage). Dies entspricht 730Durchstechflaschen pro Jahr (identisch für Jahr 1 und Jahr 2).

Epoprostenol (Veletri®)

Laut Fachinformation sollten Langzeit-Dauerinfusionen mit Dosierungen begonnen werden, die um 4ng/kg/min unterhalb derjenigen Infusionsrate liegen, die im Krankenhaus im Rahmen einer Kurzzeitdosierung als maximal verträgliche Infusionsrate ermittelt wurde. Sofern die maximal tolerierte Infusionsrate unter 5ng/kg/min liegt, sollte die Langzeitinfusion

mit der Hälfte der maximal verträglichen Infusionsrate begonnen werden. Eine konkrete Dosierungsempfehlung lässt sich mit Hilfe der Fachinformation nicht ermitteln [15].

Aus diesem Grund wird analog zur Kostenberechnung von Epoprostenol-Rotexmedica der von Sitbon et al. berichtete Verbrauch in Höhe von 16 ng/kg/min angenommen [18]. Dies schließt nicht aus, dass patientenindividuell abweichende Dosierungen möglich sind.

Art der Anwendung

Veletri[®] wird im Rahmen der Langzeitbehandlung über einen intravenösen Zugang über einen Zentralvenenkatheter und eine tragbare Infusionspumpe verabreicht [15].

Im Vorfeld der Verabreichung ist die Rekonstitution und Verdünnung von Veletri[®] notwendig. Dafür sind folgende Schritte zu befolgen:

1. Auflösung des Pulvers:

Die Auflösung des Pulvers in der Stechampulle kann mit Hilfe von 5 ml sterilem Wasser zur Injektion oder mit Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung erfolgen. Dafür wird entweder das Wasser oder die Natriumchloridlösung in einer sterilen Spritze aufgezogen, in das Veletri[®]-Fläschchen injiziert und vorsichtig geschüttelt. Anschließend muss die rekonstituierte Lösung auf das Vorhandensein von Verfärbungen und Partikeln überprüft werden. Ist dies der Fall, muss die Lösung entsprechend der nationalen Vorschriften beseitigt werden [15].

2. Verdünnung der rekonstituierten Lösung auf die Endkonzentration:

Nach der Auflösung des Pulvers muss die rekonstituierte Lösung sofort weiter auf die Endkonzentration verdünnt werden. Dazu empfiehlt die Fachinformation die gleichen Verdünnungsmittel, die schon zur Rekonstitution des Pulvers verwendet wurde [15].

Die Zubereitung von Veletri[®] sollte in einem für die Infusionspumpe geeigneten Medikamentenverabreichungs-Reservoir erfolgen [15].

3. Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit:

Die Infusionsgeschwindigkeit kann mit Hilfe folgender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Dosierung [ng/kg/min]} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Konzentration der Lösung [ng/ml]}} [15].$$

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Veletri[®] variiert in Abhängigkeit von der Art und Weise der Zubereitung. Im Folgenden wird daher der Jahresdurchschnittsverbrauch unter folgenden Annahmen berechnet:

1. Variante: Die Herstellung der intravenös injizierbaren Veletri[®]-Lösung erfolgt in der Apotheke. Es entsteht kein Verwurf.
2. Variante: Die Herstellung der intravenös injizierbaren Veletri[®]-Lösung erfolgt durch einen in der Rekonstitution und Verdünnung von Veletri[®] und in der Anwendung der Infusionspumpe geschulten Patienten. Es ist mit Verwurf zu rechnen.

Zubereitung durch die Apotheke

Durch die Zubereitung in der Apotheke ist es möglich, dass nicht verwendete Bestandteile der Veletri®-Lösung bis zur nächsten Verabreichung aufbewahrt und anschließend weiter verwendet werden. Die Aufbewahrung der verdünnten Lösung erfolgt im Medikamentenverabreichungs-Reservoir bei 2 bis 8 °C. Die Haltbarkeit beträgt unter diesen Bedingungen bis zu 8 Tage [15].

Wird der Berechnung eine Dosierung von 16 ng/kg/min [18] und das durchschnittliche Körpergewicht eines Mikrozensus-Standardpatienten in Höhe von 76,3 kg [16] zugrunde gelegt, benötigt der Patient pro Tag eine Wirkstoffmenge in Höhe von 1,757952 mg. Stechampullen von Veletri® sind in den Wirkstärken 0,5 mg oder 1,5 mg erhältlich. Wie bei Epoprostenol-Rotexmedica dient die Packung à 1,5 mg als Berechnungsbasis.

Für die Zubereitung verwendet der/die Apothekerin zunächst eine komplette Packung mit 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Anschließend wird der für die berechnete Wirkstoffmenge noch fehlende Anteil von Epoprostenol zubereitet. Nicht verbrauchte Bestandteile werden schließlich bis zur nächsten Verabreichung aufbewahrt.

Unter der Annahme, dass kein Verwurf entsteht, werden pro Jahr etwa 641,65 mg Wirkstoffmenge benötigt ($= 1,757952 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage}$). Dies entspricht pro Jahr und Patient etwa 428 Stechampullen ($= 641,65 \text{ mg} / 1,5 \text{ mg}$).

Zubereitung durch den Patienten

Da für die Mehrheit der Patienten eine milligrammgenaue Entnahme und Zubereitung der benötigten Menge Epoprostenol wie in der Apotheke in der häuslichen Umgebung nur schwer durchzuführen ist, wird bei der Zubereitung durch den Patienten davon ausgegangen, dass pro Tag 2 Durchstechflaschen benötigt und nicht verbrauchte Bestandteile der zweiten Stechampulle verworfen werden.

Pro Patient resultiert ein Jahrdurchschnittsverbrauch in Höhe von 1.095 mg ($= 1,5 \text{ mg} \times 2 \times 365 \text{ Tage}$). Dies entspricht 730 Durchstechflaschen pro Jahr (identisch für Jahr 1 und Jahr 2).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Macitentan (Opsumit®)	PZN: 10131105, Packung (N1) mit 30 Filmdtablets à 10 mg AVP: 2.772,85 Euro	2.771,08 Euro
Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie		
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten		
Bosentan (Tracleer®)	PZN: 02461604, Packung (N2) mit 56 Filmdtablets à 125 mg AVP: 3.290,37 Euro	3.101,26 Euro
Ambrisentan (Volibris®)	PZN: 01467220, Packung (N1) mit 30 Filmdtablets à 5 mg AVP: 3.701,13 Euro	3.355,21 Euro
	PZN: 00886110, Packung (N1) mit 30 Filmdtablets à 10 mg AVP: 3.701,13 Euro	3.355,21 Euro
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren		
Sildenafil (Sildenafil ratiopharm® PAH)	PZN: 11511287, Packung (N3) mit 300 Filmdtablets à 20 mg AVP: 2.236,06 Euro	2.127,64 Euro
Tadalafil (Adcirca®)	PZN: 05908916, Packung (N2) mit 56 Filmdtablets à 20 mg AVP: 841,13 Euro	793,40 Euro
Lösliche-Guanylatcyclyase-Stimulatoren		
Riociguat (Adempas®) ¹	PZN: 10002833, Packung (N1) mit 42 Filmdtablets à 1 mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro
	PZN: 10002856, Packung (N2) mit 84 Filmdtablets à 1 mg AVP: 3.047,41 Euro	2.874,87 Euro
	PZN: 10002862, Packung (N1) mit 42 Filmdtablets à 1,5 mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro
	PZN: 10002879, Packung (N2) mit 84 Filmdtablets à 1,5 mg AVP: 3.047,41 Euro	2.874,87 Euro
	PZN: 10002885, Packung (N1) mit 42 Filmdtablets à 2 mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Riociguat (Adempas®) ¹	PZN: 10002891, Packung (N2) mit 84 Filmtabletten à 2 mg AVP: 3.047,41 Euro	2.874,87 Euro
	PZN: 10757247, Packung (N3) mit 294 Filmtabletten à 2 mg AVP: 10.522,65 Euro	9.923,20 Euro
	PZN: 10002916, Packung (N1) mit 42 Filmtabletten à 2,5 mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro
	PZN: 10002922, Packung (N2) mit 84 Filmtabletten à 2,5 mg AVP: 3.047,41 Euro	2.874,87 Euro
	PZN: 10757276, Packung (N3) mit 294 Filmtabletten à 2,5 mg AVP: 10.522,65 Euro	9.923,20 Euro
IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten		
Selexipag (Uptravi®) ²	PZN: 11579227 (60 × 200 µg) ³ , Packung (N2) mit 60 Filmtablette à 200 µg – 1.600 µg AVP: 5.299,11 Euro	4.995,29 Euro
	PZN: 11579233, Packung mit 140 Filmtabletten à 200 µg AVP: 12.351,07 Euro	11.644,51 Euro
Prostanoide		
Iloprost (Ventavis®) ⁴	PZN: 03478825, Packung (N3) mit 300x 2ml Ampullen à 10 µg/ml Inhalationslösung AVP: 10.132,58 Euro	9.555,41 Euro
Treprostinil s.c./i.v. (Remodulin®)	PZN: 02328213, Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 10 mg/ml 20 ml vial Infusionslösung AVP: 22.851,67 Euro	21.548,11 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	PZN: 07781934, Packung mit 1 Durchstechflasche à 1,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel ⁵ AVP: 160,07 Euro	139,43 Euro
Epoprostenol (Veletri®)	PZN: 12352514, Packung mit 1 Stechampulle à 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung AVP: 183,57 Euro	159,16 Euro
¹⁾ Riociguat zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. ²⁾ Selexipag zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. Hinweis: Selexipag kommt als Kombinationstherapie nur für Patienten in Frage, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist. ³⁾ Beispielhaft ist die PZN der Packung mit 60 × 200 µg dargestellt. Auf die Darstellung der PZN weiterer Wirkstärken wurde aufgrund der Preisgleichheit der Packungen verzichtet. ⁴⁾ Laut der Fachinformation von Ventavis® 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler darf „ausschließlich für Patienten, die mit einer Erhaltungsdosis von 5 Mikrogramm behandelt werden und bei denen es unter Ventavis® 10 Mikrogramm wiederholt zu verlängerten Inhalationszeiten kam, was zu einer unvollständigen Inhalation führen könnte, der Wechsel zu Ventavis® 20 Mikrogramm/ml in Betracht gezogen werden.“ Da dieser Wechsel jedoch nur für eine kleine Patientenpopulation in Frage kommt, wird die Packung Ventavis® 20 Mikrogramm/ml in der vorliegenden standardisierten Kostenberechnung nicht betrachtet [17]. ⁵⁾ Die Packung besitzt keine Normgröße, kann aber als Stückzahlverordnung abgegeben und erstattet werden.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.09.2016 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für diese Darstellung werden nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die größte bzw. günstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Macitentan (Opsumit®)

Der AVP von Macitentan (Opsumit®) beläuft sich auf 2.772,85 Euro. Er setzt sich zusammen aus dem Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 9 SGB V zuzüglich der Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer. Nach Abzug des Apothekenzuschlags ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 2.771,08 Euro (= 2.772,85 Euro – 1,77 Euro).

Der Großhandelszuschlag fällt hier – ebenso wie beispielsweise bei Bosentan und Selexipag nicht an, da die Arzneimittel direkt vom pharmazeutischen Unternehmer an die Apotheken geliefert werden. Der Ausschluss des Großhandels aus der Distributionskette gründet sich auf § 52b Abs. 2 AMG. Darin lautet es:

„Pharmazeutische Unternehmer müssen im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine bedarfsgerechte und kontinuierliche Belieferung vollversorgender Arzneimittelgroßhandlungen gewährleisten. [...] Satz 1 gilt nicht für Arzneimittel, die aus [...] rechtlichen oder tatsächlichen Gründen nicht über den Großhandel ausgeliefert werden können.“

Die Ursache für den Ausschluss des Großhandels liegt in den Maßnahmen zur Implementation eines kontrollierten Distributionssystems, die im Risk-Management-Plan und in den für die Mitgliedstaaten der Europäischen Union verpflichtenden „Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung“ des jeweiligen Arzneimittels geregelt sind, begründet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie

Bosentan (Tracleer®)

Der AVP von Bosentan (Tracleer®) beträgt bei der 125 mg-Handelsform 3.290,37 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug der Rabatte gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (187,34 Euro) und des Apothekenabschlag (1,77 Euro) resultieren tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 3.101,26 Euro (= 3.290,37 Euro – 187,34 Euro – 1,77 Euro).

Ambrisentan (Volibris®)

Der Apothekenverkaufspreis von Ambrisentan (Volibris®) beläuft sich sowohl bei der 5 mg-Handelsform als auch bei der 10 mg-Handelsform auf 3.701,13 Euro (inkl. 19 %

Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (210,79 Euro), des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V (133,36 Euro) sowie des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 3.355,21 Euro (= 3.701,13 Euro – 210,79 Euro – 133,36 Euro – 1,77 Euro).

Sildenafil (Sildenafil ratiopharm® PAH)

Seit dem 15.08.2016 listet die Lauer-Taxe das Generikum Sildenafil ratiopharm® PAH. Es stellt die für den Wirkstoff Sildenafil in der Indikation PAH wirtschaftlichere Alternative im Vergleich zum Original Revatio® dar und wird daher für die Kostenberechnung zugrunde gelegt. Der AVP von Sildenafil ratiopharm® PAH beträgt 2.236,06 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Subtraktion des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (106,65 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 2.127,64 Euro (= 2.236,06 Euro – 106,65 Euro – 1,77 Euro).

Tadalafil (Adcirca®)

Der Apothekenverkaufspreis von Tadalafil (Adcirca®) beläuft sich auf 841,13 Euro (inkl. Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (45,96 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren GKV-Kosten in Höhe von 793,40 Euro (= 841,13 Euro – 45,96 Euro – 1,77 Euro).

Riociguat (Adempas®)

Der AVP für den löslichen-Guanylatcyclase-Stimulator beträgt für die N1-Packungen à 42 Filmtabletten 1.552,37 Euro. Er setzt sich zusammen aus dem Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 9 SGB V zuzüglich der Großhandels- und Apothekenabschläge sowie der Mehrwertsteuer. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (85,38 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) entstehen tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 1.465,22 Euro (= 1.552,37 Euro – 85,38 Euro – 1,77 Euro).

Der AVP für die N2-Packungen à 84 Filmtabletten beläuft sich auf 3.047,41 Euro (Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 9 SGB V zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge sowie der Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (170,77 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 2.874,87 Euro (= 3.047,41 Euro – 170,77 Euro – 1,77 Euro).

Die Wirkstärken 2 mg und 2,5 mg sind jeweils in Packungen à 294 Filmtabletten erhältlich. Der AVP beträgt hier 10.522,65 Euro und setzt sich ebenfalls aus dem Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 9 SGB V zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge sowie der Mehrwertsteuer zusammen. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (597,68 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) entstehen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 9.923,20 Euro (= 10.522,65 Euro – 597,68 Euro – 1,77 Euro).

Selexipag (Uptravi®)

Es befinden sich für jede Wirkstärke 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1.000 µg, 1.200 µg, 1.400 µg und 1.600 µg jeweils Packungen mit 60 Filmtabletten im Markt. Da es sich um ein Flat-Pricing handelt, wird auf die gesonderte Betrachtung jeder dieser Handelsformen verzichtet. Der AVP von Selexipag für diese Packungen mit 60 Tabletten beträgt 5.299,11 Euro.

Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (302,05 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 4.995,29 Euro (= 5.299,11 Euro – 302,05 Euro – 1,77 Euro).

Für die Titrationspackung mit 140 Filmtabletten à 200 µg beträgt der AVP 12.351,07 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (704,79 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 11.644,51 Euro (= 12.351,07 Euro – 704,79 Euro – 1,77 Euro).

Iloprost (Ventavis®)

Der AVP für Iloprost (Ventavis®) in der 10 µg/ml-Handelsform beträgt 10.132,58 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (575,40 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten in Höhe von 9.555,41 Euro (= 10.132,58 Euro – 575,40 Euro – 1,77 Euro).

Treprostinil (Remodulin®)

Der AVP für Treprostinil (Remodulin®) in der Handelsform 10 mg/ml 20 ml vial Infusionslösung beläuft sich auf 22.851,67 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Subtraktion des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (1.301,79 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten in Höhe von 21.548,11 Euro (= 22.851,67 Euro – 1.301,79 Euro – 1,77 Euro).

Epoprostenol (Epoprostenol Rotexmedica)

Der Apothekenverkaufspreis von Epoprostenol (Epoprostenol Rotexmedica) beträgt 160,07 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wie dem Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V für nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (7,08 Euro + 11,79 Euro) sowie des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 Euro ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 139,43 Euro (= 160,07 Euro – 7,08 Euro – 11,79 Euro – 1,77 Euro).

Epoprostenol (Veletri®)

Der AVP von Epoprostenol (Veletri®) beläuft sich auf 183,57 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V für nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (8,49 Euro + 14,15 Euro) sowie des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 Euro

resultieren Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 159,16 Euro (= 183,57 Euro – 8,49 Euro – 14,15 Euro – 1,77 Euro).

Tabelle 3-15 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und pro Jahr:

Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) ¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Macitentan (Opsumit®)	Packung (N1) mit 30 Filmtabletten à 10 mg AVP: 2.772,85 Euro	2.771,08 Euro	12,17	33.714,81 Euro
Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten				
Bosentan (Tracleer®)	Packung (N2) mit 56 Filmtabletten à 125 mg AVP: 3.290,37 Euro	3.101,26 Euro	13,04	40.427,14 Euro
Ambrisentan (Volibris®)	Packung (N1) mit 30 Filmtabletten à 5 mg AVP: 3.701,13 Euro	3.355,21 Euro	12,17	40.821,72 Euro
	Packung (N1) mit 30 Filmtabletten à 10 mg AVP: 3.701,13 Euro			
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren				
Sildenafil (Sildenafil ratiopharm® PAH)	Packung (N3) mit 300 Filmtabletten à 20 mg AVP: 2.236,06 Euro	2.127,64 Euro	3,65	7.765,89 Euro
Tadalafil (Adcirca®)	Packung (N2) mit 56 Filmtabletten à 20 mg AVP: 841,13 Euro	793,40 Euro	13,04	10.342,54 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) ¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulatoren				
Riociguat (Adempas®) ²	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase			
	Minimalverbrauch			
	Packung (N1) mit 42 Filmtabletten à 1 mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro	1	1.465,22 Euro
	Packung (N1) mit 42 Filmtabletten à 1,5 mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro	1	1.465,22 Euro
	Packung (N2) mit 84 Filmtabletten à 1 mg AVP: 3.047,41 Euro	2.874,87 Euro	12,04	34.601,11 Euro
	Summe Minimalverbrauch			37.531,55 Euro
	Maximalverbrauch			
	Packung (N1) mit 42 Filmtabletten à 1 mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro	1	1.465,22 Euro
	Packung (N1) mit 42 Filmtabletten à 1,5mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro	1	1.465,22 Euro
	Packung (N1) mit 42 Filmtabletten à 2 mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro	1	1.465,22 Euro
	Packung (N1) mit 42 Filmtabletten à 2,5mg AVP: 1.552,37 Euro	1.465,22 Euro	1	1.465,22 Euro
	Packung (N3) mit 294 Filmtabletten à 2,5 mg AVP: 10.522,65 Euro	9.923,20 Euro	3,15	31.288,46 Euro
	Summe Maximalverbrauch			37.149,34 Euro
	Spanne Titrationsphase			37.149,34 Euro - 37.531,55 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) ¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Riociguat (Adempas®) ²	Jahr 2: Erhaltungsphase			
	Minimalverbrauch			
	Packung (N2) mit 84 Filmtabletten à 1 mg AVP: 3.047,41 Euro	2.874,87 Euro	13,04	37.475,98 Euro
	Maximalverbrauch			
	Packung (N3) mit 294 Filmtabletten à 2,5 mg AVP: 10.522,65 Euro	9.923,20 Euro	3,72	36.958,86 Euro
	Spanne Erhaltungsphase			36.958,86 Euro - 37.475,98 Euro
IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten				
Selexipag (Uptravi®) ³	Packung (N2) mit 60 Filmtabletten à 200 µg – 1.600 µg AVP: 5.299,11 Euro	4.995,29 Euro	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase	
			12,40 - 16,30	61.941,60 Euro - 81.423,23 Euro
			Jahr 2: Erhaltungsphase	
			12,17	60.776,03 Euro
Prostanoide				
Iloprost (Ventavis®)	Packung (N3) mit 300x 2ml Ampullen à 10 µg/ml Inhalationslösung AVP: 10.132,58 Euro	9.555,41 Euro	7,3 – 10,95	69.754,49 Euro – 104.631,74 Euro
Treprostinil s.c./i.v. (Remodulin®)	Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 10 mg/ml 20 ml vial Infusionslösung AVP: 22.851,67 Euro	21.548,11 Euro	Jahr 1	
			7,05 ⁴	151.914,18 Euro
			Jahr 2	
			8,42 ⁴	181.435,09 Euro
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	Packung mit 1 Durchstechflasche à 1,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel AVP: 160,07 Euro	139,43 Euro	730	101.783,90 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (gerundet) ¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Epoprostenol (Veletri®)	Packung mit 1 Stechampulle à 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung AVP: 183,57 Euro	159,16 Euro	Zubereitung durch die Apotheke	
			428	68.083,61 Euro
			Zubereitung durch den Patienten	
			730	116.186,80 Euro

¹⁾ Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch tablettengenau, da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.

²⁾ Riociguat zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt.

³⁾ Selexipag zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. Hinweis: Selexipag kommt als Kombinationstherapie nur für Patienten in Frage, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist.

⁴⁾ Grundlage für die Berechnung bildet die in den Gutachten zur „Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan“ bzw. „intravenös“ angegebene Anzahl der Durchstechflaschen auf Basis der medizinischen Expertise.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III, in Mono-oder Kombinationstherapie	Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT; Bilirubin gesamt) (vor Behandlungsbeginn)	1	1
		Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT; Bilirubin gesamt) (alle 4 Wochen)	13,04	13,04
		Gynäkologische Grundpauschale	0,55	0,55
		Schwangerschaftstest (mtl.)	1,66	1,66
		Kontrazeptiva (oral hormonal)	0,28	0,28
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	0,28	0,28
Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten				
Bosentan (Tracleer®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt	Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT) (vor Behandlungsbeginn)	1	1
		Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT) (alle 4 Wochen)	13,04	13,04
		Gynäkologische Grundpauschale	0,55	0,55
		Schwangerschaftstest (mtl.)	1,66	1,66

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bosentan (Tracleer®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt	Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Verschreibung und Einlage	0,28	0,28
		Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Kontrolle im Zusammenhang mit der lokalen Antikonzepktion	0,28	0,28
		Arzneimittel Kontrazeption (lokal)	0,28	0,28
Ambrisentan (Volibris®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie	Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT) (vor Behandlungsbeginn)	1	1
		Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT) (alle 4 Wochen)	13,04	13,04
		Gynäkologische Grundpauschale	0,55	0,55
		Schwangerschaftstest (mtl.)	1,66	1,66
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Kontrolle im Zusammenhang mit der hormonalen Anti-konzepktion	0,28	0,28
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	0,28	0,28

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren				
Sildenafil (z.B. Sildenafil ratiopharm® PAH)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Gynäkologische Grundpauschale	0,55	0,55
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Kontrolle im Zusammenhang mit der hormonalen Anti-konzeption	0,28	0,28
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	0,28	0,28
Tadalafil (Adcirca®)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Gynäkologische Grundpauschale	0,55	0,55
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Kontrolle im Zusammenhang mit der hormonalen Anti-konzeption	0,28	0,28
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	0,28	0,28
Lösliche-Guanylatcyclyase-Stimulatoren				
Riociguat (Adempas®) ¹	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktions-klassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-antagonisten	Gynäkologische Grundpauschale	0,55	0,55
		Schwangerschafts-test (mtl.)	1,66	1,66
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Kontrolle im Zusammenhang mit der hormonalen Antikonzeption	0,28	0,28
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	0,28	0,28

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten				
Selexipag (Upravi®) ²	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Prostanoide				
Iloprost (Ventavis®)	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	Jahr 1		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Venta NEB Inhalator	1	1
		Aufziehspritze	2.160 ³	3.240 ³
		Stationäre Kosten		
		Stationärer Aufenthalt 2-12 Tage	1	1
		Jahr 2		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Aufziehspritze	2.190 ⁴	3.285 ⁴

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Treprostinil s.c. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Accu chek Pumpe	2	2
		Accu chek Ampullensystem	350 ⁵	350 ⁵
		Accu chek Flexlink Gewebezugang	175	175
		Linkassistent Setzhilfe	1	1
		Aufziehspritze	350 ⁵	350 ⁵
		Aufziehkanüle mit 0,2 µm-Filter	350 ⁵	350 ⁵
		Stationäre Kosten		
		Stationärer Aufenthalt 2-12 Tage	1	1
		Jahr 2		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Accu chek Ampullensystem	365	365
		Accu chek Flexlink Gewebezugang	183	183
		Aufziehspritze	365	365
		Aufziehkanüle mit 0,2 µm-Filter	365	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Treprostinil i.v. (Remodulin®) Externe Pumpe	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1: Berechnung mit externer Pumpe		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Infusionspumpe CADD	2	2
		Infusionskassette	350 ⁵	350 ⁵
		Portnadel	50	50
		Portspülung	400	400
		Aufziehspritze	350 ⁵	350 ⁵
		Aufziehkanüle	350 ⁵	350 ⁵
		NaCl-Infusion	35	35
		Intrapur 0,2 µm	350 ⁵	350 ⁵
		Stationäre Kosten		
		Stationärer Aufenthalt 2-12 Tage	1	1
		Behandlung von Sepsis	1	1
		Häusliche Pflege		
		Patientenschulung	10	10
		Jahr 2: Berechnung mit externer Pumpe		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Infusionskassette	365	365
		Portnadel	52	52
		Portspülung	416	416
		Aufziehspritze	365	365
		Aufziehkanüle	365	365
		NaCl-Infusion	35	35
		Intrapur 0,2 µm	365	365
		Stationäre Kosten		
		Behandlung von Sepsis	1	1
		Häusliche Pflege		
		Patientenschulung	10	10

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Treprostinil i.v. (Remodulin®) Implantierbare Pumpe	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1: Berechnung mit implantierbarer Pumpe		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Implantierbare Pumpe	1	1
		Stationäre Kosten		
		Stationärer Aufenthalt 4-26 Tage	1	1
		Jahr 2: Berechnung mit implantierbarer Pumpe		
		keine	0	0
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbte PAH und mit Bindegewbserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	Jahr 1		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Infusionspumpe CADD Solis	2	2
		Infusionskassette	359 ⁶	359 ⁶
		Portnadel	50	50
		Spülung	400	400
		Aufziehspritze	359 ⁶	359 ⁶
		Aufziehkanüle	359 ⁶	359 ⁶
		NaCL Infusion	35	35
		Stationäre Kosten		
		Stationärer Aufenthalt 2-12 Tage	1	1
		Behandlung von Sepsis	1	1
		Häusliche Pflege		
		Patientenschulung	10	10

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbte PAH und mit Bindegewbserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	Jahr 2		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Infusionskassette	365	365
		Portnadel	52	52
		Portspülung	416	416
		Aufziehspritze	365	365
		Aufziehkanüle	365	365
		NaCl-Infusion	35	35
		Stationäre Kosten		
		Behandlung von Sepsis	1	1
		Häusliche Pflege		
		Patientenschulung	10	10
Epoprostenol (Veletri®)	Erwachsene Patienten zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder erbliche PAH und PAH in Verbindung mit Symptomen der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III – IV zur Verbesserung der Belastbarkeit)	Jahr 1:		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Infusionspumpe CADD Legacy	2	2
		Infusionskassette	359 ⁶	359 ⁶
		Portnadel	50	50
		Spülung	400	400
		Aufziehspritze	359 ⁶	359 ⁶
		Aufziehkanüle	359 ⁶	359 ⁶
		NaCL Infusion	35	35
		Stationäre Kosten		
		Stationärer Aufenthalt 2-12 Tage	1	1
		Behandlung von Sepsis	1	1
		Häusliche Krankenpflege		
		Patientenschulung	10	10

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Epoprostenol (Veletri®)	Erwachsene Patienten zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder erbliche PAH und PAH in Verbindung mit Symptomen der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III – IV zur Verbesserung der Belastbarkeit)	Jahr 2		
		Medizinischer Sachbedarf		
		Infusionskassette	365	365
		Portnadel	52	52
		Portspülung	416	416
		Aufziehspritze	365	365
		Aufziehkanüle	365	365
		NaCl-Infusion	35	35
		Stationäre Kosten		
		Behandlung von Sepsis	1	1
		Häusliche Pflege		
		Patientenschulung	10	10

1) Riociguat zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt.

2) Selexipag zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. Hinweis: Selexipag kommt als Kombinationstherapie nur für Patienten in Frage, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist.

3) Die Aufziehspritzen werden für 360 Tage angesetzt, weil die Arzneimittelkosten und Kosten für medizinischen Bedarf für 5 Tage durch die entsprechende DRG abgedeckt sind (= 6 x 360 = 2.160 bzw. = 9x 360 = 3.240).

4) Berechnung mit 365 Tagen in Jahr 2 (= 6 x 365 = 2.190 bzw. = 9x 365 = 3.285)

5) Berechnung mit 360 Tagen in Jahr 1, weil die Arzneimittelkosten und Kosten für medizinischen Bedarf für 5 Tage durch die entsprechende DRG abgedeckt sind.

6) Berechnung mit 359 Tagen in Jahr 1, weil die Arzneimittelkosten und Kosten für medizinischen Bedarf für 6 Tage durch die entsprechende DRG abgedeckt sind.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Feststellung, inwieweit zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV notwendig sind, wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Fachinformationen geprüft [1-10]. Für die Prostacyclin-Analoga Iloprost und Treprostinil subkutan und Treprostinil intravenös sowie für das Prostacyclin Epoprostenol werden jeweils die Gutachten zur „Therapie und Versorgung in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie“ der Uniklinik Köln hinzugezogen [11-14]. Laut G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unter Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Eine Differenzierung nach Jahr 1 und Jahr 2 erfolgt lediglich bei denjenigen medikamentösen Therapieoptionen, bei denen sich unterschiedliche Ressourcenverbräuche ergeben (z.B. Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol).

Zu bewertendes Arzneimittel: Macitentan (Opsumit®)

Bei Macitentan fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Untersuchungen der Leberfunktion, für Schwangerschaftstests und Kontrazeptiva an [5].

Da Macitentan nicht bei Patienten eingesetzt werden soll, deren Aminotransferase-Werte (AST (= GOT), ALT (= GPT)) erhöht sind, müssen diese Werte vor Beginn der Behandlung überprüft werden (GOP 32069, GOP 32070) [21]. Diese Prüfung soll laut Fachinformation während der Behandlung mit Macitentan wiederholt werden, wenn es klinisch indiziert ist. Nach den Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz aus dem Jahr 2011 sollte dies bei ERAs alle 4 Wochen geschehen [22]. Somit ist dieses Intervall auch maßgeblich für Macitentan, d. h. 13,04 Mal pro Jahr (= 365 Tage / 7 Tage / 4 Wochen).

Sollten unter der Behandlung mit Macitentan die Aminotransferasen ansteigen und dies mit einem Anstieg von Bilirubin gesamt (GOP 32058) verbunden sein, muss die Behandlung unterbrochen werden. Damit dies rechtzeitig festgestellt wird, wird mit den Aminotransferasen der Wert von Bilirubin gesamt im gleichen Intervall mitbestimmt [21]. Damit fiele auch die Laborpauschale zur Bestimmung dieser Werte an. Da aber sowohl beim

zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Therapiealternativen Laborparameter zu bestimmen sind, wird diese Position bei der Kostenbestimmung nicht zum Ansatz gebracht.

Die Behandlung mit Macitentan kann außerdem zu einem Absinken des Hämoglobin-Wertes im Blut führen, sodass dieser ebenfalls regelmäßig überprüft werden muss. Auch vor Behandlungsbeginn muss eine Messung erfolgen, um die Therapieeignung der erkrankten Person sicherzustellen [5]. Alle diese Messungen werden im Rahmen der regulären PAH-Überwachung ohnehin durchgeführt, sodass sie eher der Indikation als dem Arzneimittel bei der Kostenentstehung zuzuordnen sind.

Bei der Behandlung mit Macitentan ist des Weiteren zu beachten, dass eine Schwangerschaft kontraindiziert ist, sodass bei weiblichen Erkrankten im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn und regelmäßig im Behandlungsverlauf eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden muss. Das bedeutet, dass zu Lasten der GKV vor Beginn der Behandlung und dann 1x pro Zyklus (unterstellt mit 28 Tagen, d.h. 13,04 Mal pro Jahr) ein Schwangerschaftstest (GOP 32132) durchgeführt wird [5, 8, 9].

Außerdem ist für eine wirkungsvolle Kontrazeption zu sorgen. Da in der Fachinformation keine weiteren Angaben über die Beschaffenheit der Verhütungsmethode gemacht wird, wird hier von der Verschreibung oral hormonaler Antikonception („Pille“) als aus GKV-Sicht günstigster Variante ausgegangen. Die Erstattung der oral hormonalen Antikonception ist zu Lasten der Krankenkassen über das vollendete 20. Lebensjahr hinaus nur möglich, wenn die Verhütung einer Schwangerschaft im Rahmen einer Krankenbehandlung medizinisch indiziert ist, um von der Versicherten die Gefahr einer schwerwiegenden Schädigung des körperlichen oder geistig-seelischen Gesundheitszustandes abzuwenden. Dies ist der Fall, wenn aufgrund einer Erkrankung Arzneimittel benötigt werden, die eine embryonale Schädigung befürchten lassen. In diesem Fall besteht für die gesetzlichen Krankenkassen die Verpflichtung, die Kosten für die Verhütungsmittel zu übernehmen bzw. zu erstatten (§ 27 SGB V in Verbindung mit BSG-Urteil vom 24.01.1990 – Az.: 3 RK 18/88). Dies ist bei allen ERAs, aber auch bei Sildenafil und Tadalafil der Fall. Darüber hinaus sind die damit in Zusammenhang stehenden Konsultationskosten des Gynäkologen (Gynäkologische Grundpauschale – GOP 08211) und die Verschreibungskosten des Kontrazeptivums sowie die halbjährlichen Kontrolluntersuchungen während der Dauer der Anwendung eines Mittels zur Empfängnisverhütung zu betrachten [21]. Die Grundpauschale ist aufgrund des Schwangerschaftstests pro Zyklus 4x pro Jahr anzusetzen.

Die Kontrolluntersuchungen richten sich nach den einzelnen Methoden. Im Fall hormoneller Kontrazeption sind dies die halbjährliche gynäkologische Untersuchung einschließlich Blutdruckmessung, zytologischer Untersuchung des Portio-Abstrichs und mikroskopischer Untersuchung des Nativabstrichs des Scheidensekrets [23], abzurechnen über die GOP 01827 und GOP 19311 [21].

Alle zusätzlichen GKV-Kosten im Bereich Gynäkologie fallen nur bei weiblichen Erkrankten im gebärfähigen Alter an. Gemäß der COMPERA-Studie sind etwa 63,5 % der betrachteten PAH-Patienten dem weiblichen Geschlecht zuzuordnen [24]. Es wird unterstellt, dass Frauen

ab dem vollendeten 18. Lebensjahr bis einschließlich zum 49. Lebensjahr gebärfähig sind. In der COMPERA-Studie betrug diese Alterskohorte in der Gesamtpopulation 21,8 %. Es wird unterstellt, dass sich die Altersverteilung bei beiden Geschlechtern gleich verhält. Daraus folgt, dass bei ca. 13,8 % der betrachteten Population die gynäkologischen Positionen in Ansatz zu bringen sind. Damit ist z. B. die Grundpauschale 0,55 -mal pro Patient anzusetzen ($4 \times 0,635 \times 0,218 = 0,55$). Nach diesem Schema wurde die Anzahl der gynäkologischen Leistungen pro Patient in allen Fällen auch bei den Behandlungsalternativen berechnet.

Des Weiteren muss laut Fachinformation der Blutdruck der Patienten regelmäßig ärztlich überwacht werden. Diese Position wird aber aus zwei Gründen nicht weiter berücksichtigt. Zum einen ist diese Leistung mit der (je nachdem) allgemeinärztlichen oder fachärztlichen Grundpauschale abgedeckt und zum anderen fällt diese Untersuchung aufgrund der Indikation ohnehin an und kann damit nicht als arzneimittelspezifisch angesehen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie

Bosentan (Tracleer®)

Für Bosentan ergeben sich im Vergleich zu Macitentan folgende Unterschiede. Bei den notwendigen Aminotransferasemessungen ist Bilirubin gesamt hier laut Fachinformation nicht zu bestimmen [6].

Bei der Kontrazeption wird hier die lokale Variante angegeben, da Tracleer® laut Fachinformation hormonale Kontrazeptiva wirkungslos machen kann [6]. Als lokales Kontrazeptivum gilt z. B. die Hormonspirale (z. B. JAYDESS® Intrauterinpressar). Bei dieser Kontrazeptionsmethode sind dieselben Verschreibungs- und Kontrollleistungen wie bei der lokalen Kontrazeption und darüber hinausgehende nötig. Diese Mehrleistungen sind einerseits die Einlage der Spirale (GOP 08330) und andererseits die erste Lagekontrolle nach 4 bis 6 Wochen mit Ultraschall (GOP 33044) [21]. Die Arzneimittelkosten der Spirale sind aus den oben beschriebenen Gründen ebenfalls zu Lasten der GKV abzurechnen.

Bei Bosentan muss außerdem die Entwicklung von Flüssigkeitsretentionen überwacht werden. Diese Position ist aber ebenfalls mit der Grundpauschale im Rahmen der Grundbehandlung in der Indikation abgegolten [6].

Ambrisentan (Volibris®)

Bei der Behandlung mit Ambrisentan werden die Aminotransferasen analog zu Bosentan untersucht und damit auch hier in Ansatz gebracht [7].

Die Kontrazeption folgt dem Modus von Macitentan.

Sildenafil (z.B. Sildenafil ratiopharm® PAH)

Die Fachinformation von Sildenafil fordert folgende Leistungen, die als zusätzliche GKV-Leistungen in Ansatz zu bringen sind. Aminotransferasen und Hämoglobin sind laut Fachinformation hier nicht zu bestimmen. Die gynäkologischen Leistungen beschränken sich

auf die Grundpauschalen und die oral hormonale Kontrazeption. Die geforderte Überwachung von Flüssigkeitsretentionen ist hier zu behandeln wie oben beschrieben [8].

Tadalafil (Adcirca®)

Bei Tadalafil fallen lediglich die gynäkologischen Leistungen wie die Grundpauschale und die oral hormonale Kontrazeption an [9].

Riociguat (Adempas®)

Im Rahmen der Behandlung mit Riociguat fallen zusätzlich notwendige Leistungen für einen Schwangerschaftstest während der Behandlung (monatlich), die gynäkologische Grundpauschale sowie für entsprechende Maßnahmen zur Kontrazeption an [10].

Selexipag (Uptravi®)

Die Fachinformation von Selexipag empfiehlt beim Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen einer Hyperthyreose regelmäßige Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion. Hintergrund ist, dass im Rahmen einer Behandlung mit Uptravi® und anderen Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten bei einigen Patienten eine Schilddrüsenüberfunktion beobachtet wurde. Die im Einzelfall durchzuführenden Schilddrüsenfunktionstests stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne der G-BA-Modulvorlage dar, weil sie lediglich bei Patienten mit vorliegenden Symptomen einer Hyperthyreose – und damit nicht bei der gesamten Zielpopulation – Anwendung finden können. Sowohl die Anzahl der betroffenen Patienten als auch die Häufigkeit dieser Untersuchungen lassen sich mit den Angaben in der Fachinformation nicht quantifizieren [1].

Darüber hinaus ist laut Fachinformation Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Nierenfunktionsstörungen geboten. Diese Patienten benötigen eine besondere Überwachung der Organfunktionen. Da hier lediglich eine Subpopulation betroffen ist – Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung und mit schwerer Nierenfunktionsstörung – und diese nicht mithilfe der Fachinformation quantifizierbar ist, wird auf den Ansatz zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen verzichtet [1]. Alle weiteren Leistungen in der Fachinformation stellen keine zusätzlichen Kosten zulasten der GKV im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar.

Iloprost (Ventavis®)

Im Rahmen der Behandlung mit Iloprost entsteht laut des Gutachtens der Uniklinik Köln medizinischer Sachbedarf. Zum einen wird zur Verabreichung von Iloprost ein laut Fachinformation „tragbarer, batteriebetriebener Ultraschall-Vernebler“ [2], der sogenannte „Venta-Neb“ benötigt. Er stellt laut der Experten der Uniklinik Köln den günstigsten auf dem Markt erhältlichen Inhalator dar und wurde daher für die Kostenkalkulation verwendet. Darüber hinaus ist die Nutzung einer Aufziehspritze notwendig. Da sie bei jeder

Verabreichung erforderlich ist, wird sie für 360 Tage¹⁶ angesetzt (= 6 bis 9x 360 Tage). Somit ergeben sich 2.160 bis 3.240 Leistungen pro Patient und pro Jahr [11].

Für den Behandlungsbeginn ist des Weiteren ein stationärer Aufenthalt unter genauer ärztlicher Aufsicht zur Überwachung der Vitalparameter indiziert. Daher entstehen zusätzliche Leistungen im Rahmen eines stationären Aufenthalts zwischen 2 und 12 Tagen. Zur Eindosierung von Iloprost unter Berücksichtigung der Sicherheitsvorschriften sowie der Einführung und Schulung des Patienten in der Befüllung und dem Gebrauch des Inhalators wird die „DRG F75D – Andere Krankheiten des Kreislaufsystems ohne äußerst schwere CC“ angesetzt [11].

In den Folgejahren entfällt der stationäre Aufenthalt. Es entstehen aber weiterhin Kosten für die Aufziehspritze für insgesamt 2.190 bis 3.285 Behandlungen (= 6-9x 365 Tage) [11].

Treprostinil subkutan (Remodulin®)

Folgt man den Angaben im Gutachten zur „Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie“ entstehen zusätzliche Kosten in Form vom medizinischem Sachbedarf und im Rahmen eines stationären Aufenthalts zur Therapieinitiierung [12].

Die Verabreichung des subkutanen Treprostinils erfolgt über einen subkutanen Katheter sowie über eine externe Medikamentenpumpe. Um mögliche Unterbrechungen zu vermeiden, muss zudem eine Reservepumpe angeschafft werden. Es entstehen medizinische Sachkosten für kompatible Pumpenampullen, Leur-Lock-Schlauchsysteme, Zugangsnadeln sowie ein Bedarf nach sterilen Pumpenbefüllungen inklusive eines 0,2 µm-Filters. Um entzündliche Reaktionen der Haut zu vermeiden, wird der Applikationsschlauch mit der Spritze alle drei Tage ausgetauscht. Zusätzlich werden alle 6 bis 8 Wochen die Einstichstellen gewechselt [12].

Die Einstellung der subkutanen Infusionsrate bedarf einer Überwachung des systemischen Blutdrucks, der Herzfrequenz sowie möglicher Nebenwirkungen und Komplikationen. Daher gilt ein stationärer Aufenthalt zur Eindosierung von Treprostinil als medizinisch indiziert. Es entstehen stationäre Kosten für einen stationären Aufenthalt von 2 bis 12 Tagen. Zur Kostenkalkulation wurde die DRG F75D zugrunde gelegt [12].

Kosten für sterile Handschuhe, Abdecktücher sowie für ein Kodan Spray zur sterilen Zubereitung sind nicht separat abrechenbar und werden daher nicht gesondert beziffert [12].

Gemäß § 6 Abs. 2 KHEntG für 2015 kann das Treprostinil als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode abgerechnet werden. Die Höhe der Vergütung wird zwischen den

¹⁶ Arzneimittelkosten und Kosten für medizinischen Bedarf werden für 5 Tage durch die DRG abgedeckt. Daher wird die Leistung hier nur für 360 Tage angesetzt.

Verhandlungspartnern unterschiedlich geregelt. Die Kosten werden daher im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung nicht betrachtet [12].

In den Folgejahren entsteht weiterhin medizinischer Sachbedarf in Form des Accu chek Ampullensystems, des Accu chek Flexlink Gewebezugs sowie für Aufziehspritzen und Aufziehkanülen [12].

Treprostinil intravenös (Remodulin®) - externe Pumpe

Wird Treprostinil intravenös verabreicht, entstehen laut des Gutachtens zur „Therapie und Versorgung mit Treprostinil intravenös in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie“ zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von medizinischem Sachbedarf, aufgrund eines stationären Aufenthalts zur Therapieinitiierung sowie im Rahmen notwendiger Patientenschulungen [13].

Treprostinil kann entweder über eine externe oder eine implantierbare Medikamentenpumpe eingesetzt werden. Je nachdem, welche Pumpe gewählt wird, entstehen unterschiedlich hohe Kosten für den medizinischen Sachbedarf [13].

Die notwendigen Leistungen im Rahmen des medizinischen Sachbedarfs im ersten Jahr setzen sich aus Kosten für die Infusionspumpen, die Infusionskassetten, Portnadeln, Portspülungen, Aufziehspritzen, Aufziehkanülen, NaCl-Infusionen zur Verdünnung des Arzneimittelkonzentrats sowie für die Intrapur 0,2 µm-Filter zusammen. Zur Therapieinitiierung wurde ein stationärer Aufenthalt von 2 bis 12 Tagen angenommen und die entsprechende DRG F75D kalkuliert. Da katheterassoziierte Bakteriämien oder eine Sepsis eine gefürchtete Komplikation darstellen, die bei etwa 1,1 Fällen pro 1.000 Behandlungstagen auftreten können, wird für 40 % der Fälle eine Behandlung aufgrund einer Sepsis angesetzt und eine entsprechende DRG kalkuliert [13].

Darüber hinaus wird 10x pro Patient und Jahr eine Patientenschulung zur Anwendung und Pflege des Katheters angesetzt. Dieses wird in der Regel durch den Einsatz häuslicher Krankenpflege sichergestellt [13].

In den Folgejahren entfallen die Kosten für den stationären Aufenthalt und die Infusionspumpe [13].

Treprostinil intravenös (Remodulin®) - implantierbare Pumpe

Treprostinil kann auch über eine implantierbare Pumpe verabreicht werden. Zugelassen ist die sogenannte implantierbare LENUSpro®-Pumpe. Der Vorteil besteht in einem gesteigerten Patientenkomfort, da die Befüllung nur einmal im Monat notwendig ist. Folglich entstehen Kosten für den medizinischen Sachbedarf in Höhe von 11.000 Euro und für einen initialen stationären Aufenthalt in Höhe von 7.233,36 Euro. Im zweiten Jahr fallen keine Kosten an [3].

Epoprostenol (Epoprostenol Rotexmedica)

Ähnlich wie bei Treprostinil entstehen auch bei Epoprostenol zusätzliche Leistungen in Form von medizinischem Sachbedarf, durch einen stationären Aufenthalt, eine Behandlung aufgrund von Sepsis sowie für die Häusliche Pflege [14].

Die Kosten für den medizinischen Sachbedarf resultieren aus der Notwendigkeit der Infusionspumpen (hier: CADD Solis), der Infusionskassetten, der Portnadeln, der Spülungen, der Aufziehspritzen, der Aufziehkanüle sowie der NaCl-Infusionen. Die Anschaffungskosten für die Infusionspumpe fallen ausschließlich in Jahr 1 an. Um eine Therapieunterbrechung aufgrund möglicher technischer Probleme zu vermeiden, wird zusätzlich eine Ersatzpumpe angesetzt.

Die Kosten für die CADD-Solis-Pumpe werden im Gutachten der Uniklinik Köln mit 6.035,65 Euro angegeben. Hinzu kommen die Kosten für Infusionskassetten i.H.v. 45,68 Euro je Stück.

Auch Epoprostenol darf nur unter strenger Überwachung und durch einen erfahrenen Arzt verabreicht werden. Zur Therapieinitiierung werden daher ebenfalls ein stationärer Aufenthalt und eine entsprechende DRG kalkuliert. Eine behandlungsbedürftige Sepsis kann bei etwa 10 % der Patienten auftreten und wird von entsprechenden Ressourcenverbräuchen begleitet. Zur Anwendung und Pflege des Katheters wird – wie zuvor bei Treprostinil intravenös – 10x pro Patient und Jahr eine Patientenschulung angesetzt [14].

Epoprostenol (Veletri®)

Vergleichbar mit Epoprostenol Rotexmedica ist bei Veletri® bei der Therapieinitiierung ein stationärer Aufenthalt für 2 bis 12 Tage mit entsprechendem Ressourcenverbrauch notwendig. Es entstehen Kosten für medizinischen Sachbedarf, eine mögliche Behandlung aufgrund von Sepsis (bei etwa 10 % der Patienten) sowie für die Häusliche Pflege bzw. die Schulung des Patienten in der intravenösen Anwendung von Veletri®. Anders als bei Epoprostenol Rotexmedica werden bei Veletri die CADD Legacy Pumpe und CADD 100 ml Medikamentenkassetten verwendet. Wie bei Epoprostenol Rotexmedica wird in Jahr 1 zusätzlich eine Ersatzpumpe angesetzt.

Die Kosten für die CADD-Legacy-Pumpe werden von der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH mit 4.995,00 Euro pro Pumpe angegeben. Die Kosten für die CADD 100ml Medikamentenkassetten belaufen sich laut medizinfuchs.de auf 36,51 Euro pro Stück [25].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Macitentan (Opsumit®)			
Test Leberenzyme (GPT+GOT und Bilirubin gesamt) (vor Behandlungsbeginn) GOP 32069 GOP 32070 GOP 32058	0,75 Euro	1	0,75 Euro
Test Leberenzyme (GPT+GOT und Bilirubin gesamt) (alle 4 Wochen) GOP 32069 GOP 32070 GOP 32058	0,75 Euro	13,04	9,78 Euro
Gynäkologische Grundpauschale GOP 08211	15,13 Euro	0,55	8,32 Euro
Schwangerschaftstest (mtl.) GOP 32132	1,30 Euro	1,66	2,16 Euro
Kontrazeptiva (oral hormonal) GOP 01827 GOP 19311	8,87 Euro	0,28	2,48 Euro
Arzneimittelkosten Kontrazeption (oral hormonal)	24,84 Euro	0,28	6,96 Euro
Summe			30,45 Euro
Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie			
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten			
Bosentan (Tracleer®)			
Test Leberenzyme (GPT+GOT) (vor Behandlungsbeginn) GOP 32069 GOP 32070	0,50 Euro	1	0,50 Euro

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Bosentan (Tracleer®)			
Test Leberenzyme (GPT+GOT) (alle 4 Wochen) GOP 32069 GOP 32070	0,50 Euro	13,04	6,52 Euro
Gynäkologische Grundpauschale GOP 08211	15,13 Euro	0,55	8,32 Euro
Schwangerschaftstest (mtl.) GOP 32132	1,30 Euro	1,66	2,16 Euro
Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Verschreibung und Einlage GOP 08330	6,78 Euro	0,28	1,90 Euro
Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Verschreibung und Kontrolle im Zusammenhang mit der lokal hormonalen Antikonzepktion GOP 01827 GOP 19311 GOP 33044	23,58 Euro	0,28	6,60 Euro
Arzneimittelkosten Kontrazeption (lokal)	162,85 Euro	0,28	45,60 Euro
Summe			71,60 Euro
Ambrisentan (Volibris®)			
Test Leberenzyme (GPT+GOT) (vor Behandlungsbeginn) GOP 32069 GOP 32070	0,50 Euro	1	0,50 Euro
Test Leberenzyme (GPT+GOT) (alle 4 Wochen) GOP 32069 GOP 32070	0,50 Euro	13,04	6,52 Euro
Gynäkologische Grundpauschale GOP 08211	15,13 Euro	0,55	8,32 Euro

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Ambrisentan (Volibris®)			
Schwangerschaftstest (mtl.) GOP 32132	1,30 Euro	1,66	2,16 Euro
Kontrazeptiva (oral hormonal) GOP 01827 GOP 19311	8,87 Euro	0,28	2,48 Euro
Arzneimittelkosten Kontrazeption (oral hormonal)	24,84 Euro	0,28	6,96 Euro
Summe			26,94 Euro
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren			
Sildenafil (z.B. Sildenafil ratiopharm® PAH)			
Gynäkologische Grundpauschale GOP 08211	15,13 Euro	0,55	8,32 Euro
Kontrazeptiva (oral hormonal) GOP 01827 GOP 19311	8,87 Euro	0,28	2,48 Euro
Arzneimittelkosten Kontrazeption (oral hormonal)	24,84 Euro	0,28	6,96 Euro
Summe			17,76 Euro
Tadalafil (Adcirca®)			
Gynäkologische Grundpauschale GOP 08211	15,13 Euro	0,55	8,32 Euro
Kontrazeptiva (oral hormonal) GOP 01827 GOP 19311	8,87 Euro	0,28	2,48 Euro
Arzneimittelkosten Kontrazeption (oral hormonal)	24,84 Euro	0,28	6,96 Euro
Summe			17,76 Euro

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Lösliche-Guanylatcyclase-Stimulatoren			
Riociguat (Adempas®)¹			
Gynäkologische Grundpauschale GOP 08211	15,13 Euro	0,55	8,32 Euro
Schwangerschaftstest (mtl.) GOP 32132	1,30 Euro	1,66	2,16 Euro
Kontrazeptiva (oral hormonal) GOP 01827 GOP 19311	8,87 Euro	0,28	2,48 Euro
Arzneimittelkosten Kontrazeption (oral hormonal)	24,84 Euro	0,28	6,96 Euro
Summe			19,92 Euro
IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten			
Selexipag (Uptravi®)²			
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 Euro	0	0 Euro
Prostanoide			
Iloprost (Ventavis®)			
Jahr 1			
Venta NEB Inhalator	1.120,56 Euro	1	1.120,56 Euro
Aufziehspritze	0,03 Euro	2.160 – 3.240	64,80 – 97,20 Euro
Stationärer Aufenthalt	2.556,85 Euro	1	2.556,85 Euro
Summe			3.742,21 – 3.774,61 Euro
Jahr 2			
Aufziehspritze	0,03 Euro	2.190 – 3.285	65,70 – 98,55 Euro
Summe			65,70 – 98,55 Euro

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Treprostinil subkutan (Remodulin®)			
Jahr 1			
Accu chek Pumpe	3.660,00 Euro	2	7.320,00 Euro
Accu chek Ampullensystem	2,86 Euro	350	1.001,00 Euro
Accu chek Flexlink Gewebezugang	9,32 Euro	175	1.631,00 Euro
Linkassistent Setzhilfe	36,09 Euro	1	36,09 Euro
Aufziehspritze	0,03 Euro	350	10,50 Euro
Aufziehkanüle mit 0,2 µm-Filter	0,72 Euro	350	252,00 Euro
Stationärer Aufenthalt	2.556,85 Euro	1	2.556,85 Euro
Summe			12.807,44 Euro
Jahr 2			
Accu chek Ampullensystem	2,86 Euro	365	1.043,90 Euro
Accu chek Flexlink Gewebezugang	9,32 Euro	183	1.705,56 Euro
Aufziehspritze	0,03 Euro	365	10,95 Euro
Aufziehkanüle mit 0,2 µm-Filter	0,72 Euro	365	262,80 Euro
Summe			3.023,21 Euro
Treprostinil intravenös (Remodulin®) – Externe Pumpe			
Jahr 1			
Infusionspumpe	6.035,65 Euro	2	12.071,30 Euro
Infusionskassette	45,68 Euro	350	15.988,00 Euro
Portnadel	11,25 Euro	50	562,50 Euro
Portspülung	2,56 Euro	400	1.024,00 Euro
Aufziehspritze	0,05 Euro	350	17,50 Euro
Aufziehkanüle	0,70 Euro	350	245,00 Euro
NaCl Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro
Intrapur 0,2 µm	18,49 Euro	350	6.471,50 Euro
Stationärer Aufenthalt	2.556,85 Euro	1	2.556,85 Euro
Sepsisbehandlung	1.489,07 Euro	1	1.489,07 Euro

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Treprostinil intravenös (Remodulin®) – Externe Pumpe			
Jahr 1			
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro
Summe			40.611,07 Euro
Jahr 2			
Infusionskassette	45,68 Euro	365	16.673,20 Euro
Portnadel	11,25 Euro	52	585,00 Euro
Portspülung	2,56 Euro	416	1.064,96 Euro
Aufziehspritze	0,05 Euro	365	18,25 Euro
Aufziehkanüle	0,70 Euro	365	255,50 Euro
NaCl Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro
Intrapur 0,2 µm	18,49 Euro	365	6.748,85 Euro
Sepsisbehandlung	1.489,07 Euro	1	1.489,07 Euro
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro
Summe			27.020,18 Euro
Treprostinil intravenös (Remodulin®) – Implantierbare Pumpe			
Jahr 1			
Implantierbare Pumpe	11.000,00 Euro	1	11.000,00 Euro
Stationärer Aufenthalt	7.233,36 Euro	1	7.233,36 Euro
Summe			18.233,36 Euro
Jahr 2			
keine	0 Euro	0	0 Euro
Summe			0 Euro

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Epoprostenol (Epoprostenol Rotexmedica)			
Jahr 1			
Infusionspumpe	6.035,65 Euro	2	12.071,30 Euro
Infusionskassette	45,68 Euro	359	16.399,12 Euro
Portnadel	11,25 Euro	50	562,50 Euro
Spülung	2,56 Euro	400	1.024,00 Euro
Aufziehspritze	0,05 Euro	359	17,95 Euro
Aufziehkanüle	0,70 Euro	359	251,30 Euro
NaCl Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro
Stationärer Aufenthalt	2.556,85 Euro	1	2.556,85 Euro
Sepsisbehandlung	372,27 Euro	1	372,27 Euro
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro
Summe			33.440,64 Euro
Jahr 2			
Infusionskassette	45,68 Euro	365	16.673,20 Euro
Portnadel	11,25 Euro	52	585,00 Euro
Spülung	2,56 Euro	416	1.064,96 Euro
Aufziehspritze	0,05 Euro	365	18,25 Euro
Aufziehkanüle	0,70 Euro	365	255,50 Euro
NaCl Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro
Sepsisbehandlung	372,27 Euro	1	372,27 Euro
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro
Summe			19.154,53 Euro

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Epoprostenol (Veletri®)			
Jahr 1			
Infusionspumpe	4.995,00 Euro	2	9.990,00 Euro
Infusionskassette	36,51 Euro	359	13.107,09 Euro
Portnadel	11,25 Euro	50	562,50 Euro
Spülung	2,56 Euro	400	1.024,00 Euro
Aufziehspritze	0,05 Euro	359	17,95 Euro
Aufziehkanüle	0,70 Euro	359	251,30 Euro
NaCl Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro
Stationärer Aufenthalt	2.556,85 Euro	1	2.556,85 Euro
Sepsisbehandlung	372,27 Euro	1	372,27 Euro
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro
Summe			28.067,31 Euro
Jahr 2			
Infusionskassette	36,51 Euro	365	13.326,15 Euro
Portnadel	11,25 Euro	52	585,00 Euro
Spülung	2,56 Euro	416	1.064,96 Euro
Aufziehspritze	0,05 Euro	365	18,25 Euro
Aufziehkanüle	0,70 Euro	365	255,50 Euro
NaCl Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro
Sepsisbehandlung	372,27 Euro	1	372,27 Euro
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro
Summe			15.807,48 Euro

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die jeweils zusätzlichen Leistungen für die Prostanoiden wurden auf Basis der jeweiligen Gutachten der Uniklinik Köln ermittelt. Die stationären Kosten wurden mithilfe des Webgroupers der Universität Münster aktualisiert (Stand: 13.09.2016). Die entsprechenden Preise wurden über die Lauer-Taxe, den Webgrouper der Universität Münster oder über medizinfuchs.de ermittelt [11-14, 26].

Zur Bestimmung der stationären Kosten für die Prostanoiden wurden folgende Operationen- und Prozedurenschlüssel verwendet:

Stationäre Kosten von Iloprost (Ventavis®) und Treprostinil subkutan (Remodulin®):

- OPS-Code 8-930 „Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarteriendruckes und des zentralen Venendruckes“

Stationäre Kosten von Treprostinil intravenös (Remodulin®) und Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica und Veletri®)

- OPS-Code 8-930 „Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarteriendruckes und des zentralen Venendruckes“
- OPS-Code 8-831.0: „Legen und Wechsel eines Katheters in zentralvenöse Gefäße“
- OPS-Code 5-399.5: „Andere Operationen an Blutgefäßen: Implantation und Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie)“

Stationäre Kosten für Treprostinil intravenös (implantierbare Pumpe)

- OPS-Code 8-831.0: „Legen und Wechsel eines Katheters in zentralvenöse Gefäße“
- OPS-Code 8-930 „Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarteriendruckes und des zentralen Venendruckes“
- OPS-Code 5-399.b2: „Medikamentenpumpe“ (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie): Medikamentenpumpe mit integrierter elektronischer Okklusionsüberwachung

Kosten einer Sepsisbehandlung für Treprostinil intravenös (Remodulin®) und Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica und Veletri®)

- OPS-Code 8-931.0: „Monitoring von Atmung, Herz- und Kreislauf mit Messung des zentralen Venendruckes: Ohne kontinuierliche reflektionspektrometrische Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung“

Für die weiteren medikamentösen Therapieoptionen stellen die dargestellten Laborparameter und ärztlichen Leistungen, die im EBM-Katalog (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) aufgeführten Eurowerte oder die mit dem aktuellen Punktwert in Höhe von 0,104361 Euro multiplizierten Punkte die Kosten pro Untersuchung für die GKV dar [21].

Eine Differenzierung nach Jahr 1 und Jahr 2 erfolgt auch hier lediglich bei denjenigen Therapieoptionen, bei denen Unterschiede auszumachen sind.

Zur Ermittlung der Arzneimittelkosten im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zur Kontrazeption wurde die Wirkstoffklasse der Gestagene (M03AC) herangezogen. Hieraus wurden als Repräsentanten die Wirkstoffe Levonorgestrel (Intrauterinpessar) und Desogestrel ausgewählt. Zur Ermittlung der günstigsten Packung wurden erneut sowohl für die oral hormonale als auch für die lokale Variante die unter Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Filterregeln angewandt. Die daraus resultierende jeweils günstigste Packung zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten der Kontrazeption

Produkt	AVP in Euro	Summe der gesetzlichen Rabatte	Tatsächliche GKV-Kosten	Bezug zur Zielpopulation ³
FEANOLLA 75µg ¹	27,39 Euro	2,55 Euro	24,84 Euro	6,96 Euro
JAYDESS ²	173,62 Euro	10,77 Euro	162,85 Euro	45,60 Euro
¹ Filmtabletten (N3), 6x 28 St., PZN: 03080873 ² Intrauterinpessar (N3), 1 St., PZN: 11193120 ³ bezogen auf die weibliche Population der COMPERA-Studie (63,4 %), davon sind 21,8 % im gebärfähigen Alter				

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ¹
Zu bewertendes Arzneimittel				
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III, in Mono-oder Kombinationstherapie	Test Leberenzyme vor der Behandlung Test Leberenzyme alle 4 Wochen Gynäkologische Grundpauschale Schwangerschaftstest Kontrazeptiva (oral) Arzneimittelkosten Kontrazeption	30,45 Euro	19.610 Euro - 291.559 Euro
Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten				
Bosentan (Tracleer®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt	Test Leberenzyme vor der Behandlung Test Leberenzyme alle 4 Wochen Gynäkologische Grundpauschale Schwangerschaftstest Kontrazeptiva (lokal) Arzneimittelkosten Kontrazeption	71,60 Euro	46.110 Euro - 685.570 Euro
Ambrisentan (Volibris®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie	Test Leberenzyme vor der Behandlung Test Leberenzyme alle 4 Wochen Gynäkologische Grundpauschale Schwangerschaftstest Kontrazeptiva (oral) Arzneimittelkosten Kontrazeption	26,94 Euro	17.349 Euro - 257.951 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro¹
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren				
Sildenafil (z.B. Sildenafil ratiopharm [®] PAH)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperliche Leistungsfähigkeit	Gynäkologische Grundpauschale Kontrazeptiva (oral) Arzneimittelkosten Kontrazeption	17,76 Euro	11.437 Euro - 170.052 Euro
Tadalafil (Adcirca [®])	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperliche Leistungsfähigkeit	Gynäkologische Grundpauschale Kontrazeptiva (oral) Arzneimittelkosten Kontrazeption	17,76 Euro	11.437 Euro - 170.052 Euro
Lösliche-Guanylatcyclyase-Stimulatoren				
Riociguat (Adempas [®]) ²	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-antagonisten	Gynäkologische Grundpauschale Schwangerschaftstest Kontrazeptiva (oral) Arzneimittelkosten Kontrazeption	19,92 Euro	12.828 Euro - 190.734 Euro
IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten				
Selexipag (Uptravi [®]) ³	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 Euro	0 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ¹
Prostanoid				
Iloprost (Ventavis®)	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	Jahr 1		
		Venta NEB Inhalator Aufziehspritze Stationärer Aufenthalt	3.742,21 Euro – 3.774,61 Euro	2.409.983 Euro – 36.141.891 Euro
		Jahr 2		
		Aufziehspritze	65,70 Euro – 98,55 Euro	42.311 Euro - 943.616 Euro
Treprostinil s.c. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1		
		Pumpe Ampullensystem Gewebezugang Setzhilfe Aufziehspritze Aufziehkanüle Stationärer Aufenthalt	12.807,44 Euro	8.247.991 Euro - 122.631.238 Euro
		Jahr 2		
		Ampullensystem Gewebezugang Aufziehspritze Aufziehkanüle	3.023,21 Euro	1.946.947 Euro - 28.947.236 Euro
Treprostinil i.v. (Remodulin®) Externe Pumpe	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1		
		Infusionspumpe Infusionskassette Portnadel Portspülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl Infusion Intrapur 0,2 µm Stationärer Aufenthalt Sepsisbehandlung Patientenschulung	40.611,07 Euro	26.153.529 Euro - 388.850.995 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ¹
Treprostinil i.v. (Remodulin®) Externe Pumpe	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 2		
		Infusionskassette Portnadel Portspülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl Infusion Intrapur 0,2 µm Sepsisbehandlung Patientenschulung	27.020,18 Euro	17.400.996 Euro - 258.718.224 Euro
Treprostinil i.v. (Remodulin®) Implantierbare Pumpe	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1		
		Implantierbare Pumpe Stationärer Aufenthalt	18.233,36 Euro	11.742.284 Euro - 174.584.422 Euro
		Jahr 2		
		keine	0 Euro	0 Euro
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbte PAH und mit Bindegeweberkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	Jahr 1		
		Infusionspumpe Infusionskassette Portnadel Spülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl Infusion Stationärer Aufenthalt Sepsisbehandlung Patientenschulung	33.440,64 Euro	21.535.772 Euro - 320.194.128 Euro
		Jahr 2		
		Infusionskassette Portnadel Spülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl Infusion Sepsisbehandlung Patientenschulung	19.154,53 Euro	12.335.517 Euro - 183.404.625 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ¹
Epoprostenol (Veletri®)	Erwachsene Patienten zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder erbliche PAH und PAH in Verbindung mit Symptomen der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III – IV zur Verbesserung der Belastbarkeit)	Jahr 1		
		Infusionspumpe Infusionskassette Portnadel Spülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl Infusion Stationärer Aufenthalt Sepsisbehandlung Patientenschulung	28.067,31 €	18.075.348 Euro - 268.744.493 Euro
		Jahr 2		
		Infusionskassette Portnadel Spülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl Infusion Sepsisbehandlung Patientenschulung	15.807,48 €	10.180.017 Euro - 151.356.621 Euro
¹⁾ Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro wurden mit Hilfe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Höhe von 644 bis 9.575 Patienten (vgl. Tabelle 3-8) berechnet. ²⁾ Riociguat zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. ³⁾ Selexipag zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. Hinweis: Selexipag kommt als Kombinationstherapie nur für Patienten in Frage, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist.				

Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie werden die Arzneimittelkosten gemäß Tabelle 3-15 mit den zusätzlichen GKV-Leistungen addiert. Dieser Zwischenschritt wird zur besseren Nachvollziehbarkeit der Kostenberechnung in der nachfolgenden Tabelle 3-20 dargestellt.

Zur Abbildung der tatsächlichen arzneimittelbedingten Kosten pro Jahr wurde für das zu bewertende Arzneimittel, die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie für mögliche Kombinationen mit Hilfe von Verordnungsdaten eine Gewichtung vorgenommen. Ziel ist es, die Jahrestherapiekosten als ordnungsgewichtete Durchschnittsjahrestherapiekosten inklusive Macitentan sowie auf Seiten der zVT ohne Macitentan darzustellen (vgl. nähere Erläuterung in Abschnitt 3.3.5).

Vor diesem Hintergrund wird in Tabelle 3-20 neben den Arzneimittelkosten und den zusätzlichen GKV-Leistungen pro Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination das jeweilige Relativgewicht ausgewiesen. Das Relativgewicht bezieht sich auf den Anteil an allen betrachteten Verordnungen und wird bei der Berechnung des verordnungsgewichteten Durchschnittspreises berücksichtigt.

Tabelle 3-20: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹
Zu bewertendes Arzneimittel					
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III, in Mono-oder Kombinationstherapie	33.714,81 €	30,45 €	33.745,26 €	5,56 %
Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie					
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten					
Bosentan (Tracleer®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt	40.427,14 €	71,60 €	40.498,74 €	14,68 %
Ambrisentan (Volibris®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie	40.821,72 €	26,94 €	40.848,66 €	2,81 %
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren					
Sildenafil (Sildenafil ratiopharm® PAH)	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	7.765,89 €	17,76 €	7.783,65 €	41,85 %

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹
Tadalafil (Adcirca [®])	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	10.342,54 €	17,76 €	10.360,30 €	9,22 %
Lösliche-Guanylatcyclyase-Stimulatoren					
Riociguat (Adempas [®]) ²	Erwachsene Patienten mit pul-monal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-antagonisten	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase			0 % (nicht Teil der zVT)
		37.149,34 € - 37.531,55 €	19,92 €	37.169,26 € - 37.551,47 €	
		Jahr 2: Erhaltungsphase			
		36.958,86 € - 37.475,98 €	19,92 €	36.978,78 € - 37.495,90 €	
IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten					
Selexipag (Uptravi [®]) ³	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase			0 % (nicht Teil der zVT)
		61.941,60 € - 81.423,23 €	0 €	61.941,60 € - 81.423,23 €	
		Jahr 2: Erhaltungsphase			
		60.776,03 €	0 €	60.776,03 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹
Prostanoide					
Iloprost (Ventavis®)	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	Jahr 1			2,81 %
		68.789,95 € ⁵ - 103.198,43 €	3.742,21 € - 3.774,61 €	72.541,16 € - 106.973,04 €	
		Jahr 2			
		69.754,49 € - 104.631,74 €	65,70 € - 98,55 €	69.820,19 € - 104.730,29 €	
Treprostinil s.c. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1			0,03 % ⁴
		151.914,18 €	12.807,44 €	164.721,62 €	
		Jahr 2			
		181.435,09 €	3.023,21 €	184.458,30 €	
Treprostinil i.v. (Remodulin®) Externe Pumpe	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1			0,03 % ⁴
		151.914,18 €	40.611,07 €	192.525,25 €	
		Jahr 2			
		181.435,09 €	27.020,18 €	208.455,27 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹
Treprostinil i.v. (Remodulin®) Implantierbare Pumpe	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1			0,03% ⁴
		151.914,18 €	18.233,36 €	170.147,54 €	
		Jahr 2			
		181.435,09 €	0 €	181.435,09 €	
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbare PAH und mit Bindegewbserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	Jahr 1			0 %
		100.110,74 €	33.440,64 €	133.551,38 €	
		Jahr 2			
		101.783,90 €	19.154,53 €	120.938,43 €	
Epoprostenol (Veletri®)	Erwachsene Patienten zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder erbliche PAH und PAH in Verbindung mit Symptomen der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III – IV zur Verbesserung der Belastbarkeit)	Jahr 1: Zubereitung durch die Apotheke			
		66.964,42 €	28.067,31 €	95.031,73 €	0 %
		Jahr 2: Zubereitung durch die Apotheke			
		68.083,61 €	15.807,48 €	83.891,09 €	0 %
		Jahr 1: Zubereitung durch den Patienten			
		114.276,88 €	28.067,31 €	142.344,19 €	0 %
		Jahr 2: Zubereitung durch den Patienten			
116.186,80 €	15.807,48 €	131.994,28 €	0 %		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹	
Kombinationstherapie						
Macitentan + Sildenafil	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO/NYHA-Klassen II und III, in Mono- und Kombinationstherapie	41.480,70 €	30,45 €	41.511,15 €	5,07 % ⁵	
Bosentan + Sildenafil		48.193,03 €	81,04 €	48.274,07 €	4,11 %	
Macitentan + Tadalafil		44.057,35 €	30,45 €	44.087,80 €	3,34 % ⁵	
Ambrisentan + Sildenafil		48.587,61 €	26,94 €	48.614,55 €	2,15 %	
Ambrisentan + Tadalafil		51.164,26 €	26,94 €	50.191,20 €	2,15 %	
Macitentan + Riociguat ⁶		33.714,81 €	30,45 €	33.745,26 €	1,47 % ⁵	
Bosentan + Tadalafil		50.769,68 €	81,04 €	50.850,72 €	1,24 %	
Bosentan + Riociguat ⁶		40.427,14 €	71,60 €	40.498,74 €	0,77 %	
Ambrisentan + Riociguat ⁶		40.821,72 €	26,94 €	40.848,66 €	0,43 %	
Sildenafil + Iloprost		Jahr 1				
		76.564,84 € - 110.964,32 €	3.759,97 € - 3.792,37 €	80.324,81 € - 114.756,69 €	0,38 %	
		Jahr 2				
		77.520,38 € - 112.397,63 €	83,46 € - 116,31 €	77.603,84 € - 112.513,94 €	0,38 %	
Bosentan + Sildenafil + Iloprost		Jahr 1				
		116.991,98 € - 151.391,46 €	3.823,25 € - 3.855,65 €	120.815,23 € - 155.247,11 €	0,26 %	
		Jahr 2				
		117.947,52 € - 152.824,77 €	146,74 € - 179,59 €	118.094,26 € - 153.004,36 €	0,26 %	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹
Macitentan + Sildenafil + Iloprost	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO/NYHA-Klassen II und III, in Mono- und Kombinationstherapie	Jahr 1			
		110.279,65 € - 144.679,13 €	3.772,66 € - 3.805,06 €	114.052,31 € - 148.484,19 €	0,21 % ⁵
		Jahr 2			
		111.235,19 € - 146.112,44 €	96,15 € - 129,00 €	111.331,34 € - 146.241,44 €	0,21 % ⁵
Macitentan + Tadalafil + Iloprost		Jahr 1			
		112.856,30 € - 147.255,78 €	3.772,66 € - 3.805,06 €	116.628,96 € - 151.060,84 €	0,17 % ⁵
		Jahr 2			
		113.811,84 € - 148.689,09 €	96,15 € - 129,00 €	113.907,99 € - 148.818,09 €	0,17 % ⁵
Bosentan + Iloprost		Jahr 1			
		109.226,09 € - 143.625,57 €	3.813,81 € - 3.846,21 €	113.039,90 € - 147.471,78 €	0,21 %
		Jahr 2			
		110.181,63 € - 145.058,88 €	137,30 € - 170,15 €	110.318,93 € - 145.229,03 €	0,21 %
Ambrisentan + Sildenafil + Iloprost		Jahr 1			
		117.386,56 € - 151.786,04 €	3.769,15 € - 3.801,55 €	121.155,71 € - 155.587,59 €	0,15 %
		Jahr 2			
		118.342,10 € - 153.219,35 €	92,64 € - 125,49 €	118.434,74 € - 153.344,84 €	0,15 %
Macitentan + Sildenafil + Treprostinil ⁷		Jahr 1			
		193.394,88 €	23.914,41 €	217.309,29 €	0,13 % ⁵
		Jahr 2			
		222.915,79 €	10.044,91 €	232.960,70 €	0,13 % ⁵
Macitentan + Iloprost		Jahr 1			
		102.513,76 € - 136.913,24 €	3.772,66 € - 3.805,06 €	106.286,42 € - 140.718,30 €	0,09 % ⁵
		Jahr 2			
		103.469,30 € - 138.346,55 €	96,15 € - 129,00 €	103.565,45 € - 138.475,55 €	0,09 % ⁵

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹
Bosentan + Tadalafil + Iloprost	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO/NYHA-Klassen II und III, in Mono- und Kombinationstherapie	Jahr 1			
		119.568,63 € . 153.968,11 €	3.823,25 € - 3.855,65 €	123.391,88 € . 157.823,76 €	0,08 %
		Jahr 2			
		120.524,17 € - 155.401,42 €	146,74 € - 179,59 €	120.670,91 € - 155.581,01 €	0,08 %
Macitentan + Treprostinil ⁷		Jahr 1			
		185.628,99 €	23.914,41 €	209.543,40 €	0,06 % ⁵
		Jahr 2			
		215.149,90 €	10.044,91 €	225.194,81 €	0,06 % ⁵
Macitentan + Riociguat ⁶ + Iloprost		Jahr 1			
		102.513,76 € - 136.913,24 €	3.772,66 € - 3.805,06 €	106.286,42 € - 140.718,30 €	0,06 % ⁵
		Jahr 2			
		103.469,30 € - 138.346,55 €	96,15 € - 129,00 €	103.565,45 € - 138.475,55 €	0,06 % ⁵
Tadalafil + Iloprost		Jahr 1			
		79.141,49 € - 113.540,97 €	3.759,97 € - 3.792,37 €	82.901,46 € - 117.333,34 €	0,06 %
		Jahr 2			
		80.097,03 € - 114.974,28 €	83,46 € - 116,31 €	80.180,49 € - 115.090,59 €	0,06 %
Bosentan + Riociguat ⁶ + Iloprost		Jahr 1			
		109.226,09 € - 143.625,57 €	3.813,81 € - 3.846,21 €	113.039,90 € - 147.471,78 €	0,06 %
		Jahr 2			
		110.181,63 € - 145.058,88 €	137,30 € - 170,15 €	110.318,93 € - 145.229,03 €	0,06 %
Riociguat ⁶ + Treprostinil ⁷		Jahr 1			
		151.914,18 €	23.883,96 €	175.798,14 €	0,06 %
		Jahr 2			
		181.435,09 €	10.014,46 €	191.449,55 €	0,06 %

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹
Macitentan + Riociguat ⁶ + Treprostinil ⁷	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO/NYHA-Klassen II und III, in Mono- und Kombinationstherapie	Jahr 1			
		185.628,99 €	23.914,41 €	209.543,40 €	0,04 % ⁵
		Jahr 2			
		215.149,90 €	10.044,91 €	225.194,81 €	0,04 % ⁵
Bosentan + Sildenafil + Treprostinil ⁷		Jahr 1			
		200.107,21 €	23.965,00 €	224.072,21 €	0,04 %
		Jahr 2			
		229.628,12 €	10.095,50 €	239.723,62 €	0,04 %
Ambrisentan + Iloprost		Jahr 1			
		109.620,67 € - 144.020,15 €	3.769,15 € - 3.801,55 €	113.389,82 € - 147.821,70 €	0,04 %
		Jahr 2			
		110.576,21 € - 145.453,46 €	92,64 € - 125,49 €	110.668,85 € - 145.578,95 €	0,04 %
Bosentan + Riociguat ⁶ + Treprostinil ⁷	Jahr 1				
	192.341,32 €	23.955,56 €	216.296,88 €	0,04 %	
	Jahr 2				
	221.862,23 €	10.086,06 €	231.948,29 €	0,04 %	
Macitentan + Tadalafil + Treprostinil ⁷	Jahr 1				
	195.971,53 €	23.914,41 €	219.885,94 €	0,02 % ⁵	
	Jahr 2				
	225.492,44 €	10.044,91 €	235.537,35 €	0,02 % ⁵	
Ambrisentan + Sildenafil + Treprostinil ⁷	Jahr 1				
	200.501,79 €	23.910,90 €	224.412,69 €	0,02 %	
	Jahr 2				
	230.022,70 €	10.041,40 €	240.064,10 €	0,02 %	
Ambrisentan + Treprostinil ⁷	Jahr 1				
	192.735,90 €	23.910,90 €	216.646,80 €	0,02 %	
	Jahr 2				
	222.256,81 €	10.041,40 €	232.298,21 €	0,02 %	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹
Ambrisentan + Tadalafil + Treprostinil ⁷	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO/NYHA-Klassen II und III, in Mono- und Kombinationstherapie	Jahr 1			
		203.078,44 €	23.910,90 €	226.989,34 €	0,02 %
		Jahr 2			
		232.599,35 €	10.041,40 €	242.640,75 €	0,02 %
Ambrisentan + Tadalafil + Iloprost		Jahr 1			
		119.963,21 € - 154.362,69 €	3.769,15 € - 3.801,55 €	123.732,36 € - 158.164,24 €	0,02 %
		Jahr 2			
		120.918,75 € - 155.796,00 €	92,64 € - 125,49 €	121.011,39 € - 155.921,49 €	0,02 %
Bosentan + Treprostinil ⁷	Jahr 1				
	192.341,32 €	23.955,56 €	216.296,88 €	0,02 %	
	Jahr 2				
	221.862,23 €	10.086,06 €	231.948,29 €	0,02 %	
Ambrisentan + Riociguat ⁶ + Iloprost	Jahr 1				
	109.620,67 € - 144.020,15 €	3.769,15 € - 3.801,55 €	113.389,82 € - 147.821,70 €	0,02 %	
	Jahr 2				
	110.576,21 € - 145.453,46 €	92,64 € - 125,49 €	110.668,85 € - 145.578,95 €	0,02 %	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ⁸	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Relativgewicht ¹
Ambrisentan + Riociguat ⁶ + Treprostinil ⁵	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO/NYHA-Klassen II und III, in Mono- und Kombinationstherapie	Jahr 1			
		192.735,90 €	23.910,90 €	216.646,80 €	0,02 %
		Jahr 2			
		222.256,81 €	10.041,40 €	232.298,21 €	0,02 %

¹) Relativgewicht mit dem der jeweilige Wirkstoff/die jeweilige Kombination in die Berechnung des verordnungsgewichteten Durchschnittspreises für das zu bewertende Arzneimittel und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeht. Die Details der Berechnung sind nach Tabelle 3-20 dargestellt.

²) Riociguat zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt.

³) Selexipag zählt nicht zu den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien, wird aber aus Transparenzgründen und zur Gesamtdarstellung der Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH hier zusätzlich dargestellt. Hinweis: Selexipag kommt als Kombinationstherapie nur für Patienten in Frage, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist.

⁴) Die Verordnungsanteile von Treprostinil 0,08 % werden zu gleichen Teilen auf Treprostinil subkutan, Treprostinil externe Pumpe und Treprostinil implantierbare Pumpe verteilt (jeweils 0,03 %).

⁵) Für die Berechnung des verordnungsgewichteten Durchschnittspreises werden die Verordnungsanteile von Macitentan im Verhältnis 73:27 (entspricht dem Verhältnis der Verordnungsanteile von Bosentan zu Ambrisentan über alle Verordnungen) auf die Anteile von Bosentan und Ambrisentan verteilt.

⁶) Da Riociguat kein Bestandteil der zVT ist, wurden in den Fällen, in denen Riociguat als Kombinationspartner ausgewiesen wurde, Kosten in Höhe von 0 € angenommen.

⁷) Treprostinil in Kombination: Berücksichtigung des Mittelwerts aus den Arzneimittel- bzw. Jahrestherapiekosten von Treprostinil subkutan, Treprostinil intravenös externe Pumpe, Treprostinil intravenös implantierbare Pumpe (Jahr 1: 175.798,14 €; Jahr 2: 191.449,55 €)

⁸) Gleichartige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die bei mehr als einem Wirkstoff in einer Wirkstoffkombination relevant sind (z.B. die gynäkologische Grundpauschale bei ERA und PDE-5-I), wurden dennoch nur einmal berücksichtigt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a1}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Macitentan (Opsumit®) <i>im Rahmen einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus</i>	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis 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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus ²	Erwachsene Patienten zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III, in Mono- oder Kombinationstherapie	Jahr 1	
		29.510,11 €	19.004.511 € – 282.559.303 €
		Jahr 2	
		29.482,22 €	18.986.550 € – 282.292.257 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
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 3-8) berechnet.			
2) Macitentan ist in den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt (siehe ausführliche Erläuterungen im Anschluss an diese Tabelle).			

Erläuterung zur Ermittlung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten

Zweckmäßige Vergleichstherapie von Macitentan zur Behandlung der PAH ist die „*patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus*“. Aufgrund des Hinweises zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, „*dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden [sollen]*“ ist davon auszugehen, dass auch Macitentan im Rahmen einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus anzuwenden ist. Ein naiver Vergleich, der ausschließlich auf der Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten von Macitentan mit den Jahrestherapiekosten der einzelnen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht, ist somit nicht geeignet die tatsächlichen arzneimittelbedingten Kosten wiederzugeben, die im Zusammenhang mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen.

Einerseits bliebe bei einer solchen naiven Gegenüberstellung naturgemäß die Tatsache unberücksichtigt, dass sowohl Macitentan als auch die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden dürfen. Dadurch entstehen aber andere Kosten als durch die reine Monotherapie. Andererseits berücksichtigt die oben genannte Vorgehensweise nicht die Tatsache, dass auch Macitentan selbst bei manchen Patienten in der Zielpopulation in ihrer jeweiligen aktuellen Therapiesituation nicht die patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie darstellt. Bei einer Kostendarstellung wie oben genannt würden diese Patienten aber so berücksichtigt werden, als ob sie tatsächlich Macitentan erhalten würden, auch wenn das in der jeweils vorliegenden Therapiesituation niemals der Fall wäre.

Als wesentlich geeigneter zur Darstellung der tatsächlichen Jahrestherapiekosten wird daher die Berechnung der Durchschnittskosten eines Patienten auf Grundlage der aktuellen Versorgungssituation in der PAH angesehen. Die aktuelle Versorgungssituation ist hierbei mit einer patientenindividuell optimierten Therapie nach Maßgabe des Arztes gleichzusetzen.

Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden sämtliche in der Indikation zugelassenen und in der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigten Arzneimittel sowie mögliche Kombinationen daraus gewichtet nach ihrem jeweiligen Verordnungsanteil (vgl. Relativgewichte in Tabelle 3-20) berücksichtigt. Die angegebenen Kosten für das zu bewertende Arzneimittel stellen somit die ordnungsgewichteten Durchschnittsjahrestherapiekosten inklusive Macitentan dar (jeweils für Jahr 1 und Jahr 2). Die Durchschnittsjahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (jeweils für Jahr 1 und Jahr 2) werden dabei naturgemäß ohne Macitentan ausgewiesen. Um auf Seiten der zVT dennoch auch diejenigen Patienten nicht unberücksichtigt zu lassen, die in der derzeitigen Versorgungssituation mit Macitentan (in Mono- oder Kombinationstherapie) behandelt werden, wird im Kostenmodell für diese Patienten fiktiv eine Behandlung mit Bosentan und Ambrisentan angenommen. Dieses Vorgehen ist letztlich durch die Beobachtung gerechtfertigt, dass Macitentan seit seiner Einführung fast ausschließlich Verordnungsanteile

von Bosentan und Ambrisentan und nicht von anderen Wirkstoffen übernommen hat (vgl. auch 3.3.6). 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.

Grundlage zur Bestimmung der Relativgewichte bilden die Daten der IMS[®] LRx-Datenbank zum letztverfügbaren Monat (Mai 2016) [27].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prognose der Versorgungsanteile

Wie auch bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Macitentan beschrieben [28], werden zur Behandlung der PAH in Deutschland vorwiegend Arzneimittel aus den Wirkstoffgruppen der ERA (Macitentan, Bosentan und Ambrisentan) und der PDE-5-I (Sildenafil und Tadalafil) eingesetzt [27]. Eine Alternative zu den PDE-5-I stellt Riociguat dar, das wie diese zu einer Aktivierung des NO-Signalweges führt. Mit deutlichem niedrigerem Anteil kommen schließlich auch Wirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der Prostanoiden (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil) zum Einsatz [27], die i.d.R. erst bei Patienten mit vergleichsweise schwerer Symptomatik der WHO/NYHA-Klassen III und IV und vornehmlich in Kombination mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I angewendet werden. Als Kombinationstherapie zu einer bereits bestehenden Therapie mit ERA und PDE-5-I oder in solchen Therapiesituationen, in denen die (zusätzliche) Therapie mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I nicht infrage kommt, ist der IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonist Selexipag eine weitere Therapiealternative im Erkrankungsbild der PAH.

Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Macitentan war für die Gruppe der ERA bei prävalenten Patienten – insbesondere bei solchen, die bereits stabil auf Bosentan oder Ambrisentan eingestellt sind – nicht von einer Veränderung der Versorgungsanteile auszugehen, da eine Umstellung der Therapie hier als generell unwahrscheinlich anzusehen ist. Diese Annahme ist auch weiterhin plausibel. Im Gegensatz dazu war bei inzidenten, d.h. therapie-naiven Patienten von einer fast vollständigen Übernahme der Versorgungsanteile der ERA durch Macitentan auszugehen, da zu diesem Zeitpunkt in der Gruppe der ERA einzig für

Macitentan Langzeitdaten zu klinisch und patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. Insgesamt wurde daher erwartet, dass Macitentan in der gesamten Zielpopulation innerhalb von fünf Jahren nach Markteinführung einen Versorgungsanteil von 66-80% in der Gruppe der Patienten halten wird, die auch nach dem derzeitigen Vorgehen mit ERA behandelt würden. Dies gilt sowohl für Patienten mit Mono- als auch mit Kombinationstherapie.

Im Gegensatz zu Patienten, die nach dem damaligen (und heutigen) Stand der Medizin mit ERA behandelt würden, war bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit PDE-5-I entweder bereits durchgeführt oder noch initiiert werden sollte, davon auszugehen, dass auch nach Einführung von Macitentan keine Umstellung der Therapie stattfinden wird. Es wurde daher angenommen, dass Macitentan in diesem Versorgungsbereich zu keiner Verschiebung der Versorgungsanteile führt.

Tatsächlich zeigt die Auswertung der IMS[®]-LRx-Datenbank, dass im Mai 2016, d.h. etwa 2 Jahre nach Einführung von Macitentan, von 4.230 Patienten, bei denen ein ERA angewendet wurden, ca. 36% (1.505 Patienten) mit Macitentan behandelt wurden [27]. Im gesamten Zeitraum seit Markteinführung stieg der Anteil der Macitentan-behandelten Patienten an der Gesamtzahl aller PAH-Patienten (unabhängig von der Behandlung) zudem stetig an, während der Anteil der ERA-behandelten Patienten insgesamt stabil blieb [27]. Die oben dargestellte Prognose der Versorgungsanteile von Macitentan ist somit weiterhin als plausibel anzusehen.

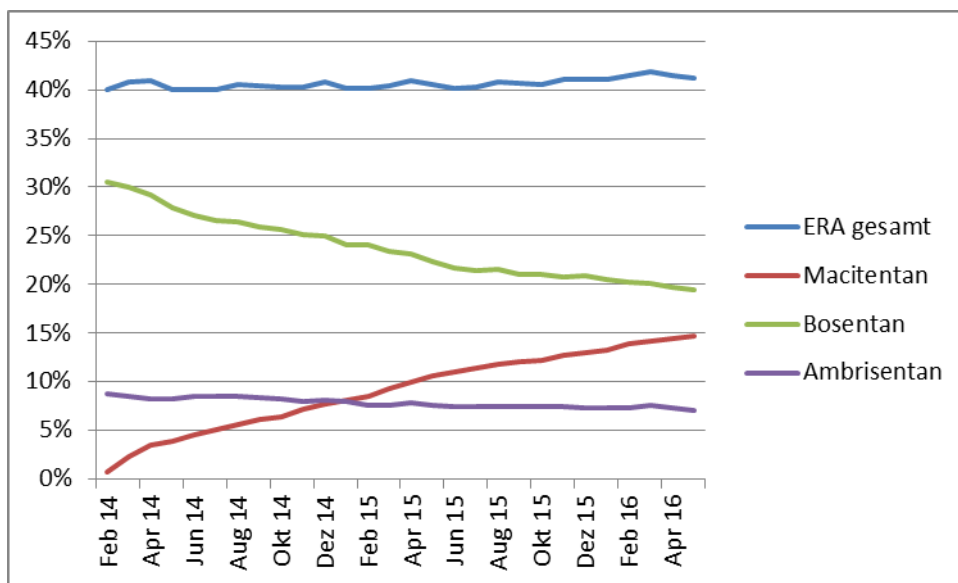


Abbildung 3-10: Entwicklung des relativen Anteils an Patienten mit ERA-Verordnung seit Markteinführung von Macitentan (Opsumit[®])

Relative Anteile sind auf die Gesamtzahl an Patienten mit Verordnung bezogen. Quelle: IMS[®]-LRx, Auswertungszeitraum Februar 2014 – Mai 2016 [27]. ERA – Endothelin-Rezeptor-Antagonist

Entsprechend der Auswertung der IMS[®]-LRx-Daten wurden im Jahr 2014 (Mittelwert der Monate Januar bis Dezember) 3.873 Patienten mit einem ERA behandelt. Legt man wie bereits beschrieben eine Übernahmequote von 66-80% der nach heutigem Kenntnisstand mit ERA behandelten Patienten zugrunde, so ergibt sich 5 Jahre nach der Markteinführung ein

Versorgungsanteil für Macitentan von ca. 2.560-3.100 Patienten¹⁷. Anzumerken ist, dass dieser Berechnung die Annahme zugrunde liegt, dass sich weder die Prävalenz der PAH noch der Anteil der Patienten mit einer ERA-Therapie über den prognostizierten Zeitraum wesentlich verändern. Vermutlich ist in den kommenden Jahren aber von einer Steigerung der Prävalenz der PAH auszugehen (vgl. Abschnitt 3.2.3).

Einfluss auf die Versorgungsanteile

In der Fachinformation von Opsumit® sind lediglich die Unverträglichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe und das Bestehen einer Schwangerschaft bzw. der Schwangerschaftswunsch als Kontraindikationen für die Anwendung von Macitentan genannt [5]. Da die PAH selbst jedoch grundsätzlich als Kontraindikation für Schwangerschaft zu sehen ist [5], ist diese Kontraindikation für die Bestimmung der Versorgungsanteile von Macitentan nicht relevant, da sie letztlich in der Anwendung aller PAH-Arzneimittel zu berücksichtigen ist.

Weiterhin sind in der Fachinformation Warnhinweise aufgeführt, die eine Anwendung von Macitentan bei Vorliegen erhöhter Aminotransferase-Werte der Leber und schwerer Anämie nicht empfehlen [5]. Diese sind jedoch ebenfalls in den Fachinformationen von Ambrisentan (Volibris®) [7] und Bosentan (Tracleer®) [6] aufgeführt, sodass auch sie voraussichtlich keinen Einfluss auf die Versorgungsanteile von Macitentan haben werden.

Explizite Untersuchungen zur Patientenpräferenz existieren für Macitentan nicht. Bei der pulmonal arteriellen Hypertonie handelt es sich jedoch um eine Indikation, in der Patientenpräferenzen üblicherweise nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen. Sie werden daher nicht in die Betrachtung der Versorgungsanteile einbezogen.

Therapieabbrüche traten innerhalb der in Modul 4 dargestellten SERAPHIN-Studie im 10-mg-Macitentan-Arm (d.h. in der zugelassenen Dosierung) bei 47 von 242 Patienten auf.¹⁸ Die in der Studie beobachtete Abbruchrate von 19,4 % unterscheidet sich somit nicht wesentlich von der Abbruchrate wie sie bereits für andere ERA in der Versorgung beobachtet wurden [30]. Es wird daher nicht von einem Einfluss der Abbruchraten auf die Versorgungsanteile ausgegangen.

Anwendung im stationären/ambulanten Bereich

Eine Beurteilung des Anteils der Anwendung von Macitentan im stationären Bereich ist über die Auswertung der IMS Arzneimittelverbrauchsdatenbank möglich. Diese Auswertung zeigt, dass im Zeitraum von Juni 2013 bis Juni 2015 nicht mehr als etwa 5 % der Patienten – und damit ein vernachlässigbar geringer Anteil – mit Macitentan im stationären Bereich behandelt

¹⁷ Spanne: 66 % × 3.873 Patienten bis 80 % × 3.873 Patienten.

¹⁸ Die Anzahl aller Therapieabbrüche ist in Tabelle 11 des Studienberichtes von SERAPHIN [29] berichtet. Von der berichteten Gesamtzahl von 107 Abbrüchen im 10-mg-Macitentan-Arm wurden insgesamt 60 Therapieabbrüche abgezogen. Hierbei handelte es sich um 10 Todesfälle und 50 Abbrüche der Behandlung, da der entsprechende Patient nach Auftreten eines Morbiditätsereignisses in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL aufgenommen wurde.

worden sind [31]. Eine Differenzierung der Versorgungsanteile nach ambulantem und stationären Bereich wird daher nicht vorgenommen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bezugnehmend auf die in diesem Abschnitt beschriebene Prognose der Versorgungsanteile wird davon ausgegangen, dass 5 Jahre nach Markteinführung etwa 2.560-3.100 Patienten mit Macitentan behandelt werden. Die Jahrestherapiekosten, die ausschließlich durch Macitentan entstehen, wären daher mit 86.387.866 bis 104.610.306 Euro anzunehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.5 ist in Abschnitt 3.2.6 (Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2) erfolgt. Eine wiederholte Darstellung erfolgt an dieser Stelle nicht. Stattdessen wird in den folgenden Abschnitten die Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 beschrieben.

Die Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 diene dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war, publizierte Angaben für die Einschätzung der Jahrestherapiekosten von Macitentan sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht der GKV zu identifizieren.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Für die Prostacyclin-Analoga Iloprost und Treprostinil sowie für das Prostacyclin Epoprostenol wurden zusätzlich Experten der Klinik I für Innere Medizin des Uniklinikums Köln mit der Erstellung eines Gutachtens beauftragt. Dieses Gutachten war notwendig, da nicht alle benötigten Angaben zu Dosierung und Verbrauch der Prostanoiden, aber auch zu

zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen eindeutig aus den Fachinformationen abgeleitet werden konnten. Für die Dosierung von Epoprostenol wurde zusätzlich die Studie von Sitbon et al. herangezogen.

Die Preisinformationen für die Arzneimittel wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2016) festgestellt. Die Abfrage des Preises für Epoprostenol (Veletri®) erfolgte zum 01.10.2016.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe, den aktuellen Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) sowie auf die Gutachten der Uniklinik Köln zurückgegriffen.

Außerdem wurden wenn nötig Richtlinien des G-BA und andere öffentlich zugängliche Beschlüsse und Verträge von Selbstverwaltungsorganen herangezogen, um die Versorgungsrealität besser abbilden zu können. Zur Bestimmung des Prüfintervals der Aminotransferase-Werte wurden die aktuellen Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz aus dem Jahr 2011 herangezogen. Die Abschätzung des Anteils gebärfähiger Frauen erfolgte anhand von Auswertungen der COMPERA-Studie für das Jahr 2015.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4. Die verordnungsgewichteten durchschnittlichen Jahrestherapiekosten wurden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Hilfe der Auswertungen der IMS®-LRx-Daten ermittelt (Datenstand: Mai 2016; vgl. die Ausführungen in Anschluss an Tabelle 3-21).

Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Prognose der Übernahme von Versorgungsanteilen durch Macitentan erfolgte auf Grundlage von Extrapolationen durch Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Zur Ermittlung der aktuellen Versorgungslage in Deutschland in Bezug auf die Therapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten eine Auswertung von IMS® LRx herangezogen (Datenstand: November 2015).

Mögliche Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile von Macitentan (Opsumit®) in Form möglicher Kontraindikationen wurden anhand der Fachinformation von Opsumit® identifiziert. Diese wurden den entsprechenden Kontraindikationen von Ambrisentan und Bosentan gegenübergestellt. Die Therapieabbrüche wurden für Macitentan aus Auswertungen der in Modul 4 dargestellten SERAPHIN-Studie entnommen und den durchschnittlichen Abbruchraten der ERA im COMPERA-Register gegenübergestellt.

Die Notwendigkeit einer Differenzierung der Versorgungsanteile zwischen ambulantem und stationärem Bereich wurde aufgrund von Marktforschungsdaten von IMS Health (Arzneimittelverbrauchsdatenbank) abgeschätzt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Uptravi®; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis® 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. OMT Med GmbH & Co. KG (2012): Remodulin 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Panmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer® 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. ratiopharm GmbH (2016): Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2016 [Zugriff: 13.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Adcirca® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2013 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. MSD Sharp & Dohme GmbH (2014): Adempas® 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Iloprost inhalativ in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.
12. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.
13. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Treprostinil intravenös in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.
14. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Epoprostenol in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.

15. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Veletri® 0,5 mg/ - 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 07.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Statistisches Bundesamt (2013): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 03.08.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
17. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis® 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, Ogawa A, Kusano KF, Ito H, et al. (2010): Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society; 74(10):2200-5.
19. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. (2014): Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 43(6):1691-7.
20. Panmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 0,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionlösung; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 07.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2016. [Zugriff: 13.09.2016]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2016.pdf.
22. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. (2011): Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. International journal of cardiology; 154 Suppl 1:S20-33.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (2011): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch. [Zugriff: 03.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-557/ESA-RL_2011-07-21.pdf.
24. Huscher D, Hoeper M, Pittrow D (2015): Prävalenz und Inzidenz der PAH - Auswertung der COMPERA-Daten vom 01.11.2015.
25. medizinfuchs.de (2016): CADD Medikamentenkassette 100 ml Flowstop von Smiths Medical Deutschland GmbH. [Zugriff: 10.10.2016]. URL: <https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/cadd-medikamentenkassette-100-ml-flowstop-12-st-smiths-medical-deutschland-gmbh-pzn-11241853.html>.
26. Universitätsklinikum Münster (2016): Webgrouper. [Zugriff: 13.09.2016]. URL: http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=26.
27. IMS Health (2016): IMS® LRx - Source of Business: PAH v2.7 05/2016, Reiter: Combi_Detail, Auswertung zu Arzneimittelverordnungen in der PAH. VERTRAULICH.
28. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Macitentan (Opsumit®) - Modul 3 A. [Zugriff: 30.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-447/2014-01-28_Modul3A_Macitentan.pdf.

29. Actelion Pharmaceuticals Ltd (2012): AC-055-302/SERAPHIN: Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve cliNical outcome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Event-Driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan on Morbidity and Mortality in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension. Studienbericht. VERTRAULICH.
30. Hoepfer M, Pittrow D, Huscher D, Kottke L (2016): Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension. Analysis Date: 3. July 2016. Report Date: 25. July 2016.
31. IMS Health (2015): IMS Arzneimittelverbrauchsdatenbank - Orale Arzneimittel: Anteil des stationären Absatzes am Gesamtabsatz (Produkteinzelbetrachtung). VERTRAULICH.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation [1].

Anwendungsgebiet

Macitentan (Opsumit®), als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bis III.

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

Dosierung

Opsumit® wird oral in einer Dosierung von einmal täglich 10 mg zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Filmtabletten können nicht geteilt werden und werden im Ganzen mit Wasser eingenommen.

Opsumit® sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden. Falls der Patient eine Dosis Opsumit vergessen hat, sollte der Patient angewiesen werden, die Dosis sobald wie möglich einzunehmen und die nächste Dosis dann wieder zur normalen Zeit. Der Patient sollte angewiesen werden, nicht die doppelte Dosis auf einmal einzunehmen, falls er eine Dosis vergessen hat.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Opsumit bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Basierend auf pharmakokinetischen (PK) Daten ist bei Patienten mit leichten, mittleren oder schweren Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen jedoch keine klinischen Erfahrungen mit Macitentan bei PAH-Patienten mit mittleren oder schweren Leberfunktionsstörungen vor. Eine Therapie mit Opsumit® darf nicht begonnen werden bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder klinisch signifikanter Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes ($>3 \times \text{ULN}$)

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf PK-Daten ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Macitentan bei PAH-Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor. Die Anwendung von Opsumit® wird bei Dialyse-Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Macitentan bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

Gegenanzeigen

Macitentan (Opsumit®) sollten nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- bei Schwangerschaft
- von Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden
- in der Stillzeit
- von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (mit oder ohne Zirrhose)
- bei vor Behandlungsbeginn bestehender Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte (Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $>3 \times \text{ULN}$)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Macitentan wurde nicht bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklasse I untersucht.

Leberfunktion

Ein Anstieg der Leber-Aminotransferasewerte (AST, ALT) wurde mit einer PAH und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) assoziiert. Eine Therapie mit Macitentan (Opsumit®) darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder erhöhten Aminotransferase-Werten ($>3 \times \text{ULN}$) begonnen werden und wird bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Kontrollen der Leberenzyme sollten vor Behandlungsbeginn mit Macitentan (Opsumit®) durchgeführt werden.

Bei den Patienten sollte auf Anzeichen einer Leberschädigung geachtet werden, und es wird eine monatliche Kontrolle von ALT und AST empfohlen. Wenn anhaltende, nicht geklärte, klinisch relevante Anstiege der Aminotransferase-Werte auftreten oder die Anstiege mit einer Erhöhung des Bilirubin-Wertes $>2 \times$ ULN oder von klinischen Symptomen einer Leberschädigung (z.B. Gelbsucht) begleitet werden, sollte die Behandlung mit Macitentan (Opsumit®) abgebrochen werden.

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Macitentan (Opsumit®) kann bei denjenigen Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen die Leber-Aminotransferasewerte in den Normbereich zurückgegangen sind und keine klinischen Symptome einer Leberschädigung aufgetreten waren. Es wird empfohlen, einen Hepatologen hinzuzuziehen.

Hämoglobinkonzentrationen

Wie auch bei der Behandlung mit anderen ERA war die Behandlung mit Macitentan mit einem Abfall der Hämoglobinkonzentration assoziiert. In placebokontrollierten Studien waren die mit Macitentan in Zusammenhang stehenden erniedrigten Hämoglobinkonzentrationen nicht progredient, stabilisierten sich innerhalb der ersten 4 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn und blieben während der Langzeitbehandlung stabil. Unter Macitentan und anderen ERA wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Bluttransfusion erforderten. Eine Behandlung mit Macitentan (Opsumit®) wird bei Patienten mit schwerer Anämie nicht empfohlen. Es wird empfohlen, die Hämoglobinkonzentration vor Behandlungsbeginn zu überprüfen und dies während der Therapie je nach klinischer Indikation zu wiederholen.

Pulmonale veno-okklusive Krankheit

Es gibt Fallberichte über Lungenödeme, die nach Anwendung von Vasodilantien (hauptsächlich Prostacycline) bei Patienten mit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung auftraten. Daher sollte, falls nach Anwendung von Macitentan bei Patienten mit PAH Symptome eines Lungenödems auftreten, die Möglichkeit einer assoziierten veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf Macitentan (Opsumit®) nur dann angewendet werden, wenn eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen und eine angemessene Beratung über die Verhütung durchgeführt wurde sowie eine zuverlässige Empfängnisverhütung praktiziert wird. Frauen sollten einen Monat nach Beendigung der Therapie mit Macitentan (Opsumit®) nicht schwanger werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Macitentan (Opsumit®) monatliche Schwangerschaftstests durchzuführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren

Bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4-Induktoren kann die Wirksamkeit von Macitentan reduziert sein. Die Kombination von Macitentan mit starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin) sollte daher vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Macitentan und starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Saquinavir) sollte nur mit Vorsicht durchgeführt werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen könnte ein höheres Risiko für eine arterielle Hypotonie und Anämie während der Behandlung mit Macitentan bestehen. Daher sollte ein Monitoring des Blutdrucks sowie der Hämoglobinkonzentration erwogen werden. Es liegen keine klinischen Erfahrungen zum Einsatz von Macitentan bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Es liegen keine Erfahrungen mit Macitentan bei Dialyse-Patienten vor, daher wird Macitentan (Opsumit®) bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Macitentan vor, sodass Macitentan (Opsumit®) bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden sollte.

Sonstige Bestandteile

Opsumit®-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit seltener angeborener Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Opsumit®-Filmtabletten enthalten Lecithin aus Soja. Opsumit® darf nicht angewendet werden, wenn der Patient überempfindlich gegen Soja ist.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**In-vitro-Studien**

Die Cytochrom-P450-Enzyme CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 sind in die Metabolisierung von Macitentan sowie die Bildung seiner Metabolite involviert (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Macitentan und sein aktiver Metabolit entfalten keinen klinisch relevanten inhibitorischen oder induzierenden Effekt auf die Cytochrom-P450-Enzyme.

Macitentan und sein aktiver Metabolit sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren der hepatischen oder renalen Wiederaufnahme-Transporter, einschließlich der Organischen Anion-Transporter-Polypeptide OATP1B1 und OATP1B3. Macitentan und sein aktiver Metabolit sind keine relevanten Substrate von OATP1B1 und OATP1B3, sondern gelangen in die Leber über passive Diffusion.

Macitentan und sein aktiver Metabolit sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren hepatischer oder renaler Efflux-Pumpen, einschließlich des Multidrug-Resistance-Proteins (P-gp, MDR-1) sowie der Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter MATE1 und

MATE2-K. Macitentan hemmt das Breast-Cancer-Resistance-Protein (BCRP) in klinisch relevanten intestinalen Konzentrationen. Macitentan ist kein Substrat von P-gp/MDR-1.

Macitentan und sein aktiver Metabolit interagieren in klinisch relevanten Konzentrationen nicht mit Proteinen des hepatischen Gallensalztransports wie der Gallensalzexport-Pumpe (BSEP) und dem Natrium-abhängigen Taurocholat-Cotransporting-Polypeptid (NTCP).

In-vivo–Studien

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Warfarin: Macitentan in multiplen Dosierungen von einmal täglich 10 mg hatte nach der Einmalgabe von 25 mg Warfarin keinen Einfluss auf die Exposition mit S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) oder R-Warfarin (CYP3A4-Substrat). Der pharmakodynamische Effekt von Warfarin auf die International Normalized Ratio (INR) wurde durch Macitentan nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Macitentan und seines aktiven Metaboliten wurde nicht durch Warfarin beeinträchtigt.

Sildenafil: Die Exposition mit dreimal täglich 20 mg Sildenafil im Steady state wurde während der gleichzeitigen Anwendung von Macitentan einmal täglich 10 mg um 15 % erhöht. Sildenafil, ein CYP3A4-Substrat, beeinflusste nicht die Pharmakokinetik von Macitentan, während es zu einer Reduktion der Exposition mit dem aktiven Macitentan-Metaboliten um 15 % kam. Diese Veränderungen werden als nicht klinisch relevant angesehen. In einer placebokontrollierten Studie mit PAH-Patienten wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Macitentan in Kombination mit Sildenafil nachgewiesen.

Ketoconazol: Die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 400 mg Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte die Exposition mit Macitentan auf ungefähr das Doppelte. Der prognostizierte Anstieg betrug ungefähr das Dreifache in Anwesenheit von Ketoconazol 200 mg zweimal täglich, verabreicht unter Verwendung Physiologie-basierter pharmakokinetischer (PBPK) Modelle. Die Unzuverlässigkeit dieser Modelle sollte berücksichtigt werden. Die Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Macitentan wurde um 26 % reduziert. Die gleichzeitige Gabe von Macitentan und starken CYP3A4-Inhibitoren sollte nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Cyclosporin A: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 100 mg Cyclosporin A, einem kombinierten CYP3A4- und OATP-Inhibitor, veränderte die Steady-state-Exposition mit Macitentan und seinem aktiven Metaboliten in klinisch nicht relevantem Ausmaß.

Starke CYP3A4-Induktoren: Die gleichzeitige Verabreichung von 600 mg Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A4, reduzierte die Steady-state-Exposition mit Macitentan um 79 %, beeinflusste jedoch nicht die Exposition mit dem aktiven Metaboliten. Zu berücksichtigen ist die reduzierte Wirksamkeit von Macitentan bei gleichzeitiger Verabreichung von starken CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin. Die Kombination von Macitentan mit starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Hormonale Kontrazeptiva: Die Verabreichung von Macitentan 10 mg einmal täglich hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik eines oralen Kontrazeptivums (Norethisteron 1 mg und Ethinylestradiol 35 µg).

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Darüber hinaus sind keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals in der Fachinformation beschrieben.

Überwachungsmaßnahmen

Vor Beginn der Therapie mit Macitentan sollte eine Kontrolle der Leberenzyme durchgeführt werden. Nach Beginn der Therapie sollte auf Anzeichen einer Leberschädigung geachtet werden, eine monatliche Kontrolle von ALT und AST ist empfohlen.

Weiterhin wird empfohlen die Hämoglobinkonzentration vor Behandlungsbeginn mit Macitentan zu überprüfen und dies während der Therapie je nach klinischer Indikation zu wiederholen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte zusätzlich ein Monitoring des Blutdrucks erwogen werden.

Macitentan sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nur dann angewendet werden, wenn eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann. Monatliche Schwangerschaftstests werden daher während der Behandlung mit Macitentan empfohlen.

Notfallmaßnahmen

Macitentan wurde gesunden Probanden als Einzeldosis von bis zu 600 mg verabreicht. Als Nebenwirkungen traten Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf. Bei einer Überdosierung sollten nach Bedarf Standard-Supportivmaßnahmen durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Macitentan ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht wirksam.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend Anhang IIb des EPAR handelt es sich bei Macitentan (Opsumit®) um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [2]. Die Behandlung mit Macitentan sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der PAH erfahren ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Seit Wirksamwerden der aktuellen Modulvorlage für die frühe Nutzenbewertung hat sich die Nomenklatur bezüglich Anhang IV des EPAR geändert. Der entsprechende Anhang des EPAR wird nun als „Anhang gemäß Art. 127a“ geführt.

Der Anhang gemäß Art. 127a des EPAR [3] beschreibt folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Macitentan (Opsumit®):

1. Der Mitgliedstaat wird mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Einzelheiten eines Verschreiber-Kits und eines kontrollierten Distributionssystems abstimmen und wird diese vor Inverkehrbringen des Arzneimittels in diesem Mitgliedstaat auf nationaler Ebene implementieren, um sicherzustellen, dass:
 - alle Ärzte, die beabsichtigen, Opsumit zu verschreiben (und abzugeben), vor der ersten Verschreibung (gegebenenfalls zusätzlich im Einvernehmen mit der zuständigen nationalen Behörde, vor der ersten Abgabe) ein Verschreiber-Kit mit folgendem Inhalt erhalten:
 - Informations-Kit für Ärzte

- Informationsbroschüren für Patienten
- Patientenkarten
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Packungsbeilage und Etikettierung

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und im EPAR [4] beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen finden sich in Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung

Sicherheitsaspekt	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Umsetzung
Anämie, Verringerung der Hämoglobinkonzentration	<u>Fachinformation</u> Warnhinweis in Abschnitt 4.4 Aufnahme in Nebenwirkungstabelle in Abschnitt 4.8 Aufnahme in die Gebrauchsinformation	Kontrollierte Distribution, Instrumente zur Risikominimierung (HCP-Broschüre, Verschreibungsscheckliste)	Umgesetzt
Hepatotoxizität	<u>Fachinformation</u> Kontraindikation in Abschnitt 4.3 Warnhinweis in Abschnitt 4.4 Aufnahmen in Abschnitt 4.8 unter Laborwertveränderungen Aufnahme in die Gebrauchsinformation	Kontrollierte Distribution, Instrumente zur Risikominimierung (HCP-Broschüre, Verschreibungsscheckliste, Patientenkarte)	Umgesetzt
Teratogenität	<u>Fachinformation</u> Kontraindikation für Schwangerschaft, gebärfähige Frauen, die keine Kontrazeption anwenden und Stillzeit in Abschnitt 4.3 Warnhinweis für gebärfähige Frauen in Abschnitt 4.4 Empfehlungen in Abschnitt 4.6 Aufnahme in die Gebrauchsinformation	Kontrollierte Distribution, Instrumente zur Risikominimierung (HCP-Broschüre, Verschreibungsscheckliste, Patientenkarte)	Umgesetzt
Symptomatische Hypotonie	<u>Fachinformation</u> Warnhinweis in Abschnitt 4.4 für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung Aufnahme in Abschnitt 4.8	Keine	Umgesetzt
Thrombozytopenie	<u>Fachinformation</u> Aufnahme in Abschnitt 4.8 unter Laborwertveränderungen	Keine	Umgesetzt
Leukopenie	<u>Fachinformation</u> Aufnahme in Abschnitt 4.8 unter Laborwertveränderungen	Keine	Umgesetzt
Menstruale Störungen (Primärblutungen)	Keine	Keine	Umgesetzt
Ovarialzysten	Keine	Keine	Umgesetzt
Lungenödeme, die mit PVOD assoziiert sind	<u>Fachinformation</u> Warnhinweis in Abschnitt 4.4	Keine	Umgesetzt
Testikuläre Störungen und männliche Infertilität	<u>Fachinformation</u> Aussage in Abschnitt 4.6	Keine	Umgesetzt

Off-label-Anwendung (einschließlich pädi- atrische Patienten)	<u>Fachinformation</u> Definition der Zielpopulation in Abschnitt 4.1 Information über fehlende Erkenntnisse für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten in Abschnitt 4.2 Aufnahme in die Gebrauchs- information	Keine	Umgesetzt
Fehlende Erkenntnisse zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten	<u>Fachinformation</u> Aussage in Abschnitt 4.2 Aufnahme in die Gebrauchs- information	Keine	Umgesetzt
Fehlende Erkenntnisse zur Anwendung bei älteren Patienten > 75 Jahre	<u>Fachinformation</u> Aussage in Abschnitt 4.2 Warnhinweis in Abschnitt 4.4 Aufnahme in die Gebrauchs- information	Keine	Umgesetzt
Fehlende Erkenntnisse zur Anwendung bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung	<u>Fachinformation</u> Aussage in Abschnitt 4.2 Kontraindikation in Abschnitt 4.3 für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Warnhinweis in Abschnitt 4.4 Aufnahme in die Gebrauchs- information	Keine	Umgesetzt
Fehlende Erkenntnisse zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktions- störung und/oder Dialysebehandlung	<u>Fachinformation</u> Aussage in Abschnitt 4.2 Warnhinweis in Abschnitt 4.4	Keine	Umgesetzt

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Macitentan (Opsumit®) bekannt [1, 4].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entstammen der Fachinformation, dem European Public Assessment Report und den Anhängen zum European Public Assessment Report von Macitentan (Opsumit®).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 28.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (2013): European Public Assessment Report - Opsumit; International non-proprietary name: Macitentan. Anhänge I-III. Veröffentlicht: 07.02.2014. Letzte Aktualisierung: 17.09.2015. [Zugriff: 18.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf.
3. European Medicines Agency (2013): European Public Assessment Report - Opsumit; International non-proprietary name: Macitentan. Anhang gemäß Art. 127a. Veröffentlicht: 07.02.2014. [Zugriff: 18.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002697/WC500160902.pdf.
4. European Medicines Agency (2013): European Public Assessment Report - Opsumit; International non-proprietary name: Macitentan. Veröffentlicht: 07.02.2014. [Zugriff:

18.01.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public assessment report/human/002697/WC500160900.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002697/WC500160900.pdf).