

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Macitentan (Opsumit[®])

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.01.2014

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 5 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 13 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 17 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 20 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 23 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 5 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 6 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 14 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 18 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 20 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 20 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 21 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 22 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH Basler Straße 65 79100 Freiburg i. Br. |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| | |
|----------------------|--|
| Name: | Michael Danzl |
| Position: | Geschäftsführer |
| Adresse: | Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH Basler Straße 65 79100 Freiburg i. Br. |
| Telefon: | +49 (0) 761 45 64 11 |
| Fax: | +49 (0) 761 45 64 45 |
| E-Mail: | michael.danzl@actelion.com |
| Unterschrift: |  |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Actelion Pharmaceuticals Ltd. |
| Anschrift: | Actelion Pharmaceuticals Ltd. Gewerbestraße 16 CH-4123 Allschwil Schweiz |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--------------------|------------|
| Wirkstoff: | Macitentan |
| Markenname: | Opsumit® |
| ATC-Code: | C02KX04 |

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

2.000-fach höheren Verteilungskoeffizienten, der Anteil ungeladenen Moleküls bei physiologischem pH-Wert ist 6- bzw. 600-fach höher.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | Placebo |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der Zulassungsstudien und damit auch gegenüber dem in diesen Studien verwendeten Komparator – im Fall von Macitentan dementsprechend gegenüber Placebo.

Im Fall von SERAPHIN wurde ein placebokontrollierter Ansatz gewählt, da im Gegensatz zu früheren Studien in der gleichen Indikation nicht die Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz ($\Delta 6\text{-MWD}$), sondern mit dem Kombinationsendpunkt „Zeit bis zum Eintreten des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ erstmalig ein patientenrelevanter Endpunkt verwendet wurde, der zur Langzeitprognose geeignet ist. Die Zustimmung zu diesem Vorgehen durch FDA und EMA zeigt sich in Form eines vollumfänglich erfüllten Special Protocol Assessment (SPA) bzw. der in den Protokollen zu den Beratungsgesprächen ausgedrückten Akzeptanz des Studienplanes zur Zulassung von Macitentan.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Erlangung einer Zulassung als Kombinationstherapie im Bereich der PAH, wie sie auch für Macitentan beansprucht und von der EMA zugesprochen wurde, ist zudem gemäß der gleichen EMA-Leitlinie ein Placebo-Arm zwingend erforderlich.¹

¹ “If the proposed indication for the investigational drug is add-on to an existing therapy, a placebo-group is mandatory.”

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Entsprechend der Zulassung wird die Betrachtung des Zusatznutzens im Folgenden auf die 10-mg-Dosierung beschränkt.

Gegenüber Placebo führte Macitentan zu einer deutlichen Verringerung des Risikos des Auftretens eines Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses um 45 % (HR: 0,547; 97,5 % KI: 0,392 ; 0,762, $p < 0,0001$).

Weiterhin wurde das Risiko eines Todesfalles oder einer Hospitalisierung wegen PAH um 50 % reduziert (HR: 0,500; 97,5 % KI: 0,335 ; 0,747). Gleichsam führte Macitentan zu einer beträchtlichen Reduktion des Risikos des Auftretens mindestens einer Hospitalisierung wegen PAH bis EOT (HR: 0,484; 95 % KI: 0,337 ; 0,697) als auch zu einer beträchtlichen Reduktion des Risiko mindestens einer Hospitalisierung jeglicher Ursache bis EOT (HR: 0,677; 95 % KI: 0,514 ; 0,891).

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

Die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen anhand der Veränderung der 6-Minuten-Gehdistanz (6-MWD), verbesserte sich in der Macitentan-Gruppe innerhalb der ersten 6 Monate des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant um im Mittel 23 m (97,5 % KI: 4 ; 42 m); die Analysen des Gesamtbehandlungseffekts bis Monat 12 (MW: 25 m; 95 % KI: 14 ; 37 m) und der Anteil der Patienten mit einer 6-MWD ≥ 380 m zeigen weiterhin, dass die im Vergleich zu Placebo bessere körperliche Leistungsfähigkeit auch über den Zeitraum von 6 Monaten hinaus, d. h. längerfristig erhalten werden kann.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz insgesamt niedriger Todesfallrate zeigte sich in der Macitentan-Gruppe ein Trend zur Verringerung des Risikos eines Todesfalles jeglicher Ursache sowohl bis zum Ende der Behandlung (EOT, HR: 0,638; 97,5 % KI: 0,287 ; 1,418) als auch bis zum Ende der Studie (EOS, HR: 0,771; 97,5 % KI: 0,464 ; 1,282).

Macitentan erwies sich in SERAPHIN als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel mit einem gegenüber Placebo vergleichbaren relativen Risiko sowohl für das Auftreten unerwünschter Ereignisse (RR: 0,98; 95 % KI: 0,94 ; 1,02) als auch für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (RR: 0,86; 95 % KI: 0,50 ; 1,43) und auch für das Auftreten unerwünschter Ereignisse, die üblicherweise mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten assoziiert sind (RR: 1,13; 95 % KI: 0,90 ; 1,43). Für das Auftreten schwerer (RR: 0,77; 95 % KI: 0,61 ; 0,99) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR: 0,82; 95 % KI: 0,68 ; 0,99) führte der Einsatz von Macitentan sogar zu einer Verringerung des relativen Risikos im Vergleich zu Placebo.

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

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

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

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

Morbidität

Durch den Einsatz von Macitentan wird eine (im Sinne von § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV) deutliche und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht. Insbesondere führt Macitentan zu einer deutlichen Verringerung des Risikos des Auftretens eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses und damit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (jeweils im Sinne einer Vermeidung der Progression der Erkrankung).² Der beobachtete Effekt im primären Endpunkt wird überwiegend durch die Komponente „Andere Verschlechterung der PAH“ bestimmt, und auch die Betrachtung nur dieser Komponente separat lässt auf eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung schließen.

In der Auswertung der Zeit bis zur Hospitalisierung oder zum Tod wegen PAH wird weiterhin durch Macitentan eine deutliche Verringerung des Risikos des Auftretens eines solchen Ereignisses erreicht. Das Risiko des Auftretens einer Hospitalisierung wegen PAH (als einzelner Endpunkt) wird ebenfalls deutlich verringert. Gleichsam bewirkt Macitentan eine deutliche Verringerung des relativen Risikos des Auftretens von Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Insgesamt führt Macitentan somit durch die bisher in dieser Weise nicht gezeigte Verringerung des Risikos von Hospitalisierungen zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

Macitentan führt darüber hinaus zu einer bedeutsamen Verbesserung der WHO-/NYHA-Klasse bis Monat 6, folglich also zu einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer bedeutsamen Abschwächung schwerwiegender Symptome.

Ebenso verbessert Macitentan die 6-Minuten-Gehdistanz – ein Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten – signifikant und führt auf diese Weise zu einer Linderung der körperlichen Einschränkungen der PAH-Patienten.

Insgesamt gesehen führt Macitentan zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung (ggf. im Sinne einer Vermeidung einer Verschlechterung) und einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gemäß § 5 Abs. 7 ist der Zusatznutzen von Macitentan in der Endpunktkategorie Morbidität folglich als „beträchtlich“ anzunehmen.

Mortalität

Macitentan führt zu einer Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Placebo in der Analyse der Todesfälle sowohl bis zum Ende der Behandlungsphase als auch bis zum Ende der Studie. Da PAH-Patienten sich i. d. R. erst klinisch verschlechtern (endpunktrelevantes Ereignis, das gleichzeitig für diesen Patienten EOT bedeutet), bevor sie versterben, wurde bei

² Die spürbare Linderung der Erkrankung bzw. die Abschwächung schwerwiegender Symptome im Sinne der AM-NutzenV ergibt sich hierbei durch die Vermeidung der Progression, d. h. im Vergleich zum schwereren Krankheitsstand des Patienten, wenn er nicht behandelt würde.

einer im Behandlungszeitraum niedrigen Todesfallrate eine statistische Signifikanz nicht erreicht. Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Mortalität muss daher als nicht quantifizierbar angesehen werden.

Lebensqualität

Sowohl die körperliche Summenskala als auch die psychische Summenskala im SF-36-Fragebogen (normbasierte Scores) werden durch Macitentan nach 6 Monaten um mehr als 3 Punkte, d. h. in klinisch relevantem Maße und damit deutlich verbessert. Es wurde somit eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität und damit eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erreicht. Gemäß § 5 Abs. 7 ist der Zusatznutzen von Macitentan in der Endpunktkategorie Lebensqualität folglich als „beträchtlich“ anzunehmen.

Nebenwirkungen

Macitentan erweist sich als vergleichbar gegenüber Placebo sowohl in der Betrachtung der gesamten unerwünschten Ereignisse als auch der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. In Bezug auf schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse führt Macitentan sogar zu einer statistisch signifikanten Verbesserung.

Innerhalb der Gruppe der unerwünschten Ereignisse gesonderten Interesses ergibt sich eine Erhöhung des Risikos einer Anämie, wie sie für Arzneimittel aus der Gruppe der ERAs zu erwarten war, gleichzeitig jedoch auch eine Verringerung des Risikos von Leberfunktionsstörungen. Ein vermehrtes Auftreten von Ödemen und von Hypotonie, bis dato ebenfalls als Klasseneffekte der ERAs angesehen, ist ebenfalls nicht zu beobachten. Insgesamt gesehen ergibt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen eine geringe Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen und somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen gegenüber Placebo.

Zusammenfassung

Bei Macitentan handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens muss für die Anzahl der Patienten, für die dieser Zusatznutzen besteht, auf Grundlage der Zulassungsstudien nachgewiesen werden.

Macitentan ist das erste Arzneimittel in der PAH, für die Wirksamkeit erstmalig in einer langfristigen Studie auf klinisch und patientenrelevante Morbiditätsereignisse nachgewiesen wurde. Gegenüber Placebo weist Macitentan einen beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität sowie einen geringen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen auf. In der Endpunktkategorie Mortalität besteht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Macitentan gegenüber der Vergleichstherapie Placebo im betrachteten Anwendungsgebiet.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Das Anwendungsgebiet von Macitentan (Opsumit[®]) ist 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. Macitentan führt – im Gegensatz zu den bereits zugelassenen Arzneimitteln – nicht nur zu einer kurzfristigen Verbesserung des klinischen Parameters der $\Delta 6$ -MWD, sondern vermindert auch langfristig das Risiko des Auftretens patientenrelevanter Ereignisse.

Die Zulassung erstreckt sich über nahezu alle Ausprägungen der PAH und schließt insbesondere idiopathische, angeborene sowie mit Bindegewebsstörungen bzw. korrigiertem angeborenem Herzfehler assoziierte PAH ein.

Macitentan ist sowohl in Monotherapie als auch in der Kombination mit PDE-5-Inhibitoren und inhalierten Prostanoiden wirksam.

Die Zielpopulation von Macitentan (Opsumit[®]) wird entsprechend folgendermaßen bestimmt:

„Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie in den WHO-/NYHA-Klassen II–III“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

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

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | 877–7.150 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|---|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | Beträchtlich | 877–7.150 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | 43.537 € | 38.181.555 €– 311.286.337 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 38.181.555 €–311.286.337 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | 43.537 € | 38.181.555 €–311.286.337 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 38.181.555 €–311.286.337 € |

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

In der vorliegenden Kostendarstellung soll neben den Kosten, die der GKV durch Macitentan entstehen, ebenso auf die Kosten der Therapiealternativen eingegangen werden. Dies hat den Hintergrund, dass für Macitentan als Orphan Drug der Zusatznutzen qua Zulassung als belegt gilt und die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt, es in der Indikation PAH aber bereits medikamentöse Therapieansätze gibt. Deren möglicherweise verhinderbare Kosten sollten bei der Bewertung von Macitentan mit einbezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|---|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | Bosentan (Tracleer [®]) | Bosentan ist indiziert zur Behandlung der 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 PAH der funktionellen WHO-/NYHA- Klasse II gezeigt. | 40.456 € | 35.479.785 €– 289.259.362 € |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | Ambrisentan (Volibris [®]) | Ambrisentan ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit. | 41.004 € | 35.960.150 €– 293.175.680 € |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | Sildenafil (Revatio [®]) | Sildenafil ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. | 9.867 € | 8.653.157 €– 70.547.406 € |
| A | Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III | Tadalafil (Adcirca [®]) | Tadalafil ist angezeigt zur Behandlung der PAH der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen. | 10.356 € | 9.082.098 €– 74.044.471 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Besondere Notfallmaßnahmen ergaben sich aus der Fachinformation nicht.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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