

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Macitentan (Opsumit®)

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller
Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III*

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	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
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	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	76
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	81
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	83
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ursachen der PAH	16
Tabelle 3-2: Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach NYHA/WHO	22
Tabelle 3-3: Begleiterkrankung bei 2.438 Patienten mit PAH im REVEAL-Register zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung	24
Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz der PAH	35
Tabelle 3-5: Geschätzte Prävalenz- und Inzidenzraten der PAH (WHO-/NYHA-Klassen II und III) für Deutschland	40
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
Tabelle 3-12: Arzneimittel-Jahrestherapiekosten	56
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – EBM-Details	64
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten der Kontrazeption	64
Tabelle 3-17: 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)	65
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	67
Tabelle 3-19: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung ..	84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Historie der Klassifizierung des pulmonalen Hochdrucks	15
Abbildung 3-2: Vaskuläre Umbauprozesse der Pulmonalarterien in der PAH.....	18
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	23
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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke (six minute walk distance)
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
APAH	Assoziierte PAH (associated PAH)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVR	Arzneiverordnungsreport
BR	Bewertungsrelation
cAMP	Zyklisches Adenosin-Monophosphat (cyclic adenosin monophosphate)
CAMPHOR	The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review
cGMP	Zyklisches Guanosin-Monophosphat (cyclic guanosin monophosphate)
CHD	Angeborener Herzfehler (congenital heart disease)
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CTD	Bindegewbserkrankung (connective tissue disease)
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ET	Endothelin
ETA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
EU	Europäische Union
FDA	[U. S.] Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HCP	healthcare professional brochure
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPAH	Angeborene PAH (hereditary PAH)
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
ICD(-CM)	International Classification of Diseases (Clinical Modification)
IPAH	Idiopathische PAH
IU	International Unit
JTK	Jahrestherapiekosten
mPAP	Mittlerer pulmonal arterieller Druck (mean pulmonary arterial pressure)
mRNA	Boten-RNA (messenger ribonucleic acid)
MVWD	Mittlere Verweildauer
NIH	National Institutes of Health
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PCWP	Pulmonaler Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PDD	Verordnete Tagesdosis (prescribed daily dose)
PDE-5-I	Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor
PH	Pulmonaler Hochdruck
PHQ-8	Patient Healthcare Questionnaire 8
PKV	Private Krankenversicherung
PPHN	Persistierender PH des Neugeborenen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PVOD	pulmonale Venenverschlusskrankheit
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance)
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
REVEAL	Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management

Rx-Präparat	Verschreibungspflichtiges Präparat
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
SPA	Special Protocol Assessment
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VK	Verkaufspreis
WHO	World Health Organization
Δ 6-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. 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.

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 von Macitentan (Opsumit®) in der Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-/NYHA-Klassen II bis III [1] erfolgt im Vergleich zu Placebo. Hierbei handelt es sich um den Komparator, gegen den Macitentan in der Zulassungsstudie SERAPHIN verglichen wurde.

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).

Am 27. September 2011 wurde Macitentan (Opsumit®) durch die Europäische Kommission die *orphan designation*, d. h. der Status eines sog. Orphan Drug in der Behandlung der PAH zugesprochen [2]. Dieser Status wurde durch Actelion Pharmaceuticals Ltd. im Rahmen des Zulassungsprozesses bestätigt [3]. Unter dem Begriff „Orphan Drug“ versteht der Gesetzgeber Arzneimittel für seltene Leiden, d. h. solche Medikamente, die zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines schweren Leidens bestimmt sind, das bei nicht mehr als fünf von zehntausend Personen auftritt, und die der gesonderten Förderung des Gesetzgebers unterliegen. Zur Anerkennung als Orphan Drug bedarf es zusätzlich der Voraussetzung, dass bisher noch keine zufriedenstellende Behandlung dieses seltenen Leidens verfügbar ist oder – wie im Falle von Macitentan – dass das betreffende Arzneimittel von erheblichem Nutzen für den betroffenen Personenkreis ist [4]. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nehmen Orphan Drugs eine Sonderrolle (gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) ein, da für diese Arzneimittel der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt, und Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden müssen.

Die konkrete Umsetzung dieser Regelung wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Macitentan vom 20. Dezember 2012 (Vorgangsnummer: 2012-B-057) folgendermaßen beschrieben:

„Für die Nutzenbewertung [...] von Arzneimitteln für seltene Leiden, deren Umsatz mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt [...], gelten folgende Grundsätze:

Der Zusatznutzen gilt als belegt. Eine Bewertung des Zusatznutzens im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie findet nicht statt. Es wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der pivotalen und supportiven Zulassungsstudien und [...] im Verhältnis zu dem/den (jeweiligen) Studien-Komparator(en). [...]

In Modul 3 ist der Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht auszufüllen, kann jedoch dennoch für die Darstellung des Komparators der Zulassungsstudie genutzt werden (z. B. Darstellung der Diskussion mit den Zulassungsbehörden) und ist dann sinngemäß auszufüllen. [...]

Die Geschäftsstelle legt dar, dass zum jetzigen Zeitpunkt eine Aufteilung des Anwendungsgebietes nicht vorgenommen wird, da für Macitentan als Orphan Drug vor Überschreiten der 50-Millionen-Umsatzgrenze keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird und somit vorab keine unterschiedlichen Patientengruppen definiert werden.“ [5]

Folglich hat die Nutzenbewertung von Macitentan nicht gegenüber einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern gegenüber dem in der Zulassungsstudie verwendeten Komparator – im Fall von Macitentan dementsprechend gegenüber Placebo [6] – zu erfolgen.

Wie durch Actelion im Beratungsgespräch mit dem G-BA bereits ausgeführt, wurde in der SERAPHIN-Studie ein kontrollierter Ansatz gewählt, da mit dem kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Eintreten des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ erstmalig ein patientenrelevanter und von den Zulassungsbehörden ausdrücklich begrüßter Endpunkt verwendet wurde [5, 7-9]. Dagegen hatten frühere Studien in der gleichen Indikation nahezu ausschließlich die (kurzfristige) Veränderung der Sechs-Minuten-Gehdistanz ($\Delta 6$ -MWD) zum Nachweis der Wirksamkeit verwendet. Da für bisher zugelassene PAH-Arzneimittel somit keine Langzeitergebnisse für einen solchen patientenrelevanten Endpunkt wie „Zeit bis zum Erreichen des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses“ vorliegen, musste ein placebokontrollierter Ansatz gewählt werden, um die Wirksamkeit von Macitentan verlässlich nachweisen zu können.

Gleichzeitig wurde den Patienten in SERAPHIN dennoch die Möglichkeit eröffnet, ihre bereits vor dem Studienstart begonnene PAH-Therapie als Hintergrundtherapie weiterzuführen (sofern es sich hierbei nicht um einen ERA handelte), sodass es sich bei SERAPHIN nicht um eine rein placebokontrollierte Studie handelt. Bezüglich der Zugänglichkeit zu spezifischen PAH-Arzneimitteln bestehen mitunter jedoch bedeutende Unterschiede zwischen den einzelnen an SERAPHIN beteiligten Ländern und Zentren; selbst in einigen westlichen und als in Bezug auf ihre Gesundheitsversorgung sehr fortschrittlich angesehenen Ländern, beispielsweise in Großbritannien, haben PAH-Patienten keinen uneingeschränkten Zugang zu allen verfügbaren PAH-Therapien. Der Vergleich mit einem aktiven Komparator bzw. eine zwingend vorgeschriebene Hintergrundtherapie mit PAH-Arzneimitteln hätte somit zu einem zwangsläufigen Ausschluss von Ländern, Zentren und damit letztlich auch Patienten geführt, die folglich nicht vom potentiellen Nutzen von Macitentan in dieser Studie hätten profitieren können. Eine solche negative Diskriminierung würde wiederum selbst zu einer Reihe von ethischen Bedenken führen.

Die Zustimmung von FDA und EMA zur Durchführung einer kontrollierten Studie zeigt sich in Form eines vollumfänglich erfüllten Special Protocol Assessments (SPA) bzw. der in den Protokollen zu den Beratungsgesprächen ausgedrückten Akzeptanz des Studienplanes zur Erlangung der Zulassung [7-9].

Weiterhin ist zur Erlangung einer Zulassung als Kombinationstherapie im Bereich der PAH, wie sie auch für Macitentan beansprucht und von der EMA zugesprochen wurde [1, 5], gemäß der EMA-Leitlinie zur Untersuchung medizinischer Produkte zur Behandlung der PAH ein Placebo-Arm zwingend erforderlich¹ [10].

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

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

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 Indikation von Opsumit[®] wurde der Fachinformation mit Stand vom Dezember 2013 entnommen [1]. Angaben zum Orphan-Drug-Status von Macitentan entstammen der *orphan designation* [2] und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission [3]; allgemeine Ausführungen zu Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden stammen aus der entsprechenden EG-Richtlinie [4] und dem SGB V. Ferner wurde aus der Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Macitentan vom 20.12.2012 zitiert [5].

Zur Bestimmung des Komparators in der zur Zulassung eingereichten Studie SERAPHIN wurde der entsprechende Studienbericht herangezogen [6]. Die Argumentation zur Wahl von Placebo als Komparator erfolgte anhand der Protokolle zu den Beratungsgesprächen mit den zuständigen Zulassungsbehörden [7-9] und anhand der EMA-Leitlinie zur Untersuchung medizinischer Produkte zur Behandlung der PAH [10].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten - Stand Dezember 2013.
2. 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.
3. Europäische Kommission (2013): Commission implementing decision of 20.12.2013 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Opsumit - macitentan" an orphan medicinal product for human use - VERTRAULICH.
4. 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.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-057.
6. Rubin Lewis, Simmonneau Gerald, Channick Richard, Delcroix Marion, Galie Nazzareno, Ghofrani Ardeschir, et al. (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. VERTRAULICH.
7. MEB (2007): ACT-064992 (Endothelin Receptor Antagonist) Scientific Advice Meeting - Meeting Minutes. VERTRAULICH.
8. Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): ACT-064992 (Endothelin Receptor Antagonist) Scientific Advice Meeting with AFSSAPS - Meeting Minutes. VERTRAULICH.
9. Actelion Pharmaceuticals Ltd (2007): Scientific Advice für Macitentan - FDA. VERTRAULICH.
10. 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.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten 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 präkapillären pulmonalen Hochdrucks mit einem pulmonal arteriellen Mitteldruck (*mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) ≥ 25 mmHg (bestimmt über Rechtsherzkatheter), einem pulmonalen Verschlussdruck ≤ 15 mmHg (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) sowie einer normalen oder reduzierten Herzauswurfleistung [1].

Die gegenwärtige Klassifizierung des pulmonalen Hochdrucks (PH), die u. a. auch die PAH mit einschließt, folgt dem Klassifikationssystem des 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, das 2008 in Dana Point, Kalifornien, abgehalten wurde [2].² Diese Klassifikation 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 Dana-Point-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

² Im 5th World Symposium, das 2013 in Nizza abgehalten wurde, wurde beschlossen das bestehende Klassifikationssystem der PAH im Wesentlichen beizubehalten und nur in einigen Details abzuändern [3].

pathologischen Veränderungen der distalen pulmonalen Arterien gekennzeichnet sind, jedoch unterschiedliche Ursachen haben [2, 4].

Die Dana-Point-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 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, unterschieden [5]. 1998 kam es in Evian erstmals zu einer umfassenden Reklassifizierung dieses WHO-Systems, das in weiteren Konferenzen zunehmend verfeinert wurde. In der aktuellen Dana-Point-Klassifikation entsprechen die ursprünglich als primäre PH klassifizierten Störungen den Kategorien der idiopathischen PAH (IPAH) und der vererbten 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) [2].

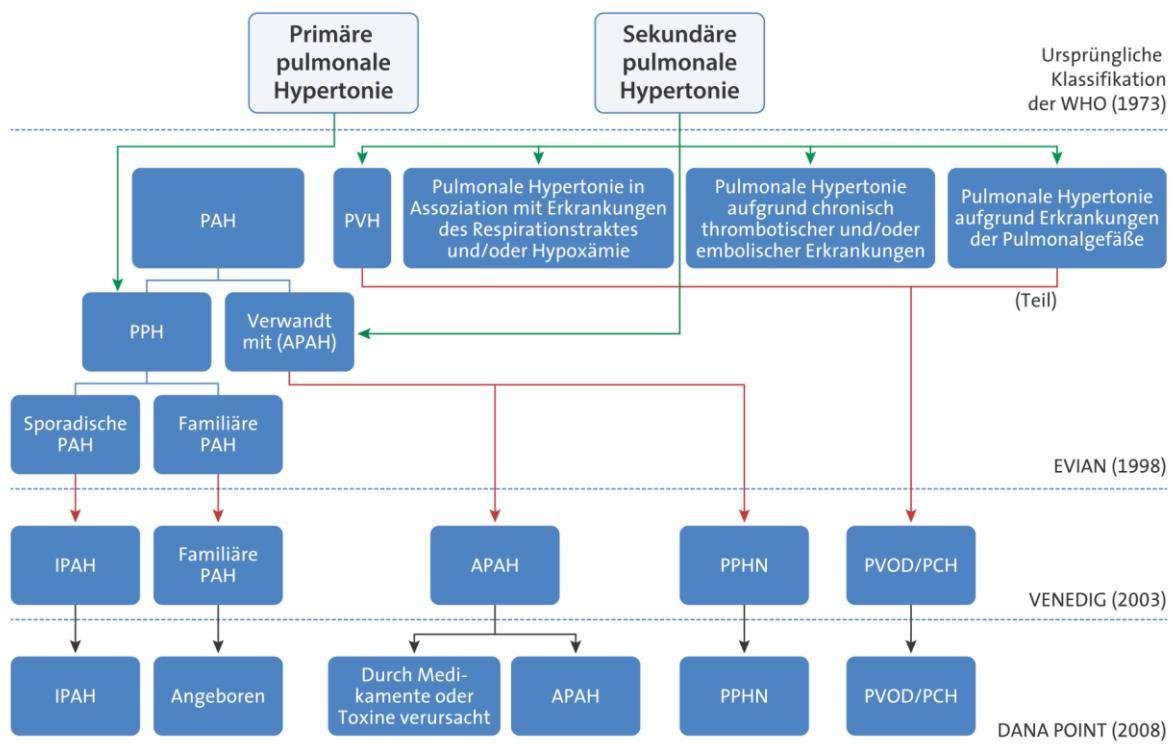


Abbildung 3-1: Historie der Klassifizierung des pulmonalen Hochdrucks

Nach Simonneau et al. 2004 und Simonneau et al. 2009 [2, 5]. APAHA – assoziierte PAH, IPAH – idiopathische PAH, PAH – pulmonal arterielle Hypertonie, PCH – pulmonale kapilläre Hämangiomatose, PH – pulmonaler Hochdruck, PPH – primäre PH, PPHN – persistierende PH des Neugeborenen, PVH – pulmonal venöser Hochdruck, PVOD – pulmonale Venenverschlusskrankheit

Die Ursachen der PAH werden weitestgehend ebenfalls durch das Klassifikationssystem nach Dana Point wiedergegeben. Bekannte Risikofaktoren, die zur Erkrankung der PAH führen können, sind u. a. assoziierte Bedingungen wie z. B. verschiedene Bindegewebserkrankungen, portaler Hochdruck, angeborene Herzfehler und HIV-Infektion (zusammengefasst als APAHA), 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) [2].

Tabelle 3-1: Ursachen der PAH

Ätiologie	Ursache
Idiopathische PAH	Es kann keine bekannte Ursache zugeordnet werden
Hereditäre PAH	In etwa 70 % aller Fälle mit hereditärer 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, am Ausbruch der Erkrankung scheinen noch weitere Faktoren beteiligt.
Assoziierte PAH In Verbindung mit Bindegewebs-erkrankungen In Verbindung mit HIV In Verbindung mit portalem Hochdruck In Verbindung mit angeborenem Herzfehler	<p>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. Im Fall der PAH führt dies zu einer Verhärtung und Verengung der Lungenarterien und somit zur Hypertonie.</p> <p>Bei manchen Patienten kann es jedoch auch als Folge der Bindegewebserkrankung zu einer Lungenfibrose kommen, die ebenfalls einen Lungenhochdruck verursachen kann.</p> <p>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.</p> <p>20 % aller Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, sind zusätzlich von einer PAH betroffen. Der Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen ist unklar.</p> <p>Bei angeborenen Herzfehlern kommt es aufgrund der Verbindung zwischen Körper- und Lungenkreislauf zu einer vermehrten Durchblutung im Bereich der Lunge. Dies hat wiederum die pulmonale Hypertonie zur Folge. In besonders schweren Fällen kann der Druck im Lungenkreislauf so hoch werden, dass das Blut unter Umgehung der Lunge, d. h. ohne mit Blut versorgt worden zu sein, in den Körperkreislauf gelangt (Eisenmenger-Reaktion).</p> <p>In manchen Fällen entwickelt sich die PAH zudem nach erfolgreicher Operation eines angeborenen Herzfehlers.</p>
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. 2009 [2]	

Auch wenn die verschiedenen Subgruppen der WHO-Gruppe 1, der PAH, 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 [6]. 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.

Neben der Ätiologie stellt der Schweregrad der Erkrankung, bestimmt anhand der „functional class“ nach der Klassifikation der World Health Organization (WHO) bzw. der New York Heart Association (NYHA) das Hauptunterteilungskriterium in der PAH dar (im Deutschen daher auch als WHO-/NYHA-Klasse bezeichnet; vgl. auch Abschnitt „Symptomatik“ weiter unten). Die Einteilung der Schwere reicht hierbei von WHO-/NYHA-Klasse I (ohne Einschränkung der körperlichen Aktivitäten) bis Klasse IV (Unvermögen zur Ausführung jeglicher körperlicher Aktivitäten).

Pathophysiologie

Morbidität und Mortalität in der PAH sind Folgen der fortschreitenden Umgestaltung der pulmonalen Arteriolen [7], 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 [8] (Abbildung 3-2). Aufgrund dieser pathologischen Veränderungen kommt es zu einem Anstieg des PVR, was wiederum einen Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast zur Folge hat [9]. Die Patienten werden in der Regel dann symptomatisch, wenn der rechte Ventrikel nicht genügend Druck (und somit Hochdruck bzw. PAH) aufbauen kann, um diese gesteigerte Nachlast ausreichend zu kompensieren, und daher das Herzzeitvolumen nicht in ausreichender Weise erhöht werden kann, um dem Sauerstoffbedarf zu entsprechen [10]. Initial präsentieren sich die Patienten daher durch unspezifische kardiopulmonale Symptome wie z. B. Dyspnoe unter Belastung, Müdigkeit, Brustschmerzen, Synkope, Palpitation und Ödeme in den unteren Extremitäten [11].

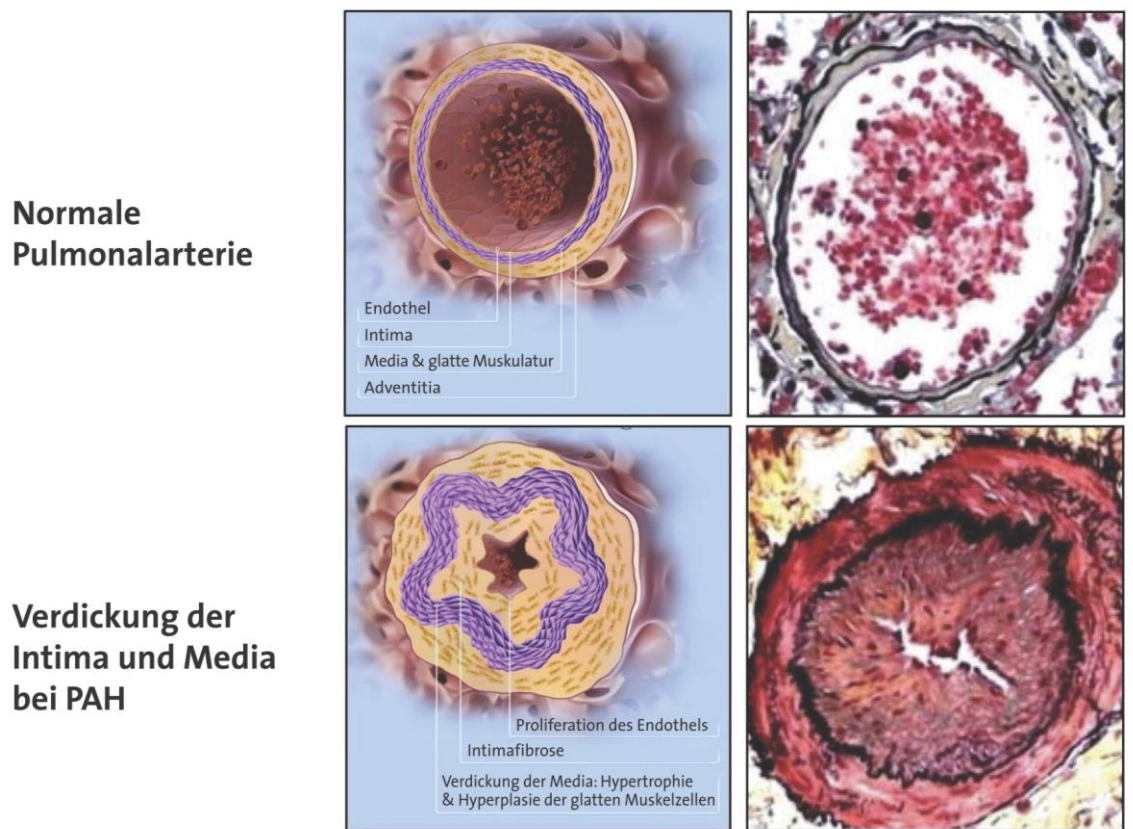


Abbildung 3-2: Vaskuläre Umbauprozesse der Pulmonalarterien in der PAH

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 [12]. Zu den molekularen Faktoren, die zur Vasokonstriktion und zur vaskulären Zellproliferation beitragen, zählen die verminderte Synthese der physiologischen Vasodilatoren Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin sowie die Überexpression des starken Vasokonstriktors Endothelin [12].

Wie in Modul 2.1 bereits beschrieben, wirken die verschiedenen PAH-Therapeutika hierbei auf unterschiedliche Signaltransduktionswege (Abbildung 3-3). Die Wirkstoffe der Wirkstoffklasse, der u. a. auch Macitentan angehört, interagieren mit den Endothelin-Rezeptoren ET_A und ET_B und inhibieren dadurch die Endothelin-1 (ET-1)-Wirkung, die für verstärkte Vasokonstriktion, Proliferation der glatten Muskelzellen, Inflammation und Fibrose verantwortlich ist [13]. Sie werden daher als Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) bezeichnet. Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) wiederum, zu denen u. a. Sildenafil zählt, inhibieren die PDE-5-vermittelte Degradation des zyklischen Guanosin-Monophosphats (cGMP), ein entscheidendes Second-Messenger-Molekül des NO-Signalweges, und verstärken somit die vasodilatatorische, antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung des NO [14]. Substanzen aus der Klasse der Prostacycline schließlich, zu denen u. a. Epoprostenol und Prostacyclinanaloga zählen, führen zu einer

Aktivierung des Prostacyclin-Weges, was durch Induktion der Produktion des Second Messengers zyklisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) zur Entspannung der glatten Muskulatur, zur Inhibition der Thrombozytenaktivität sowie zur Proliferation glatter Muskelzellen führt [14].

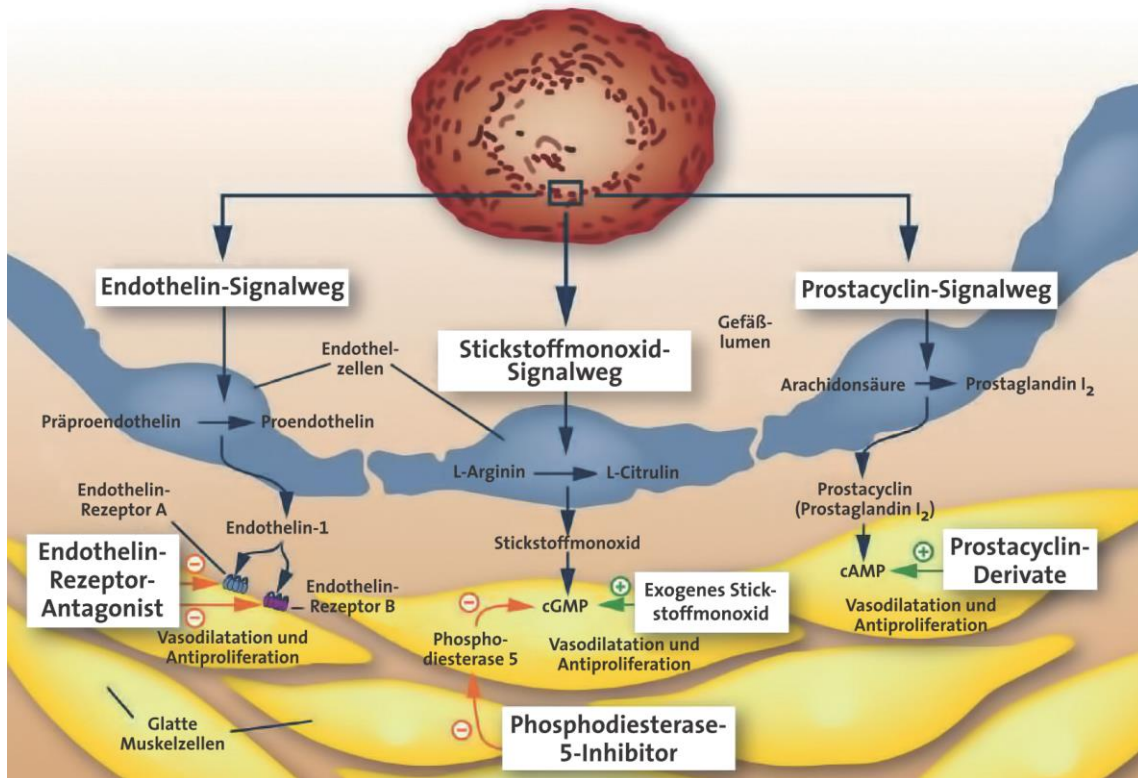


Abbildung 3-3: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind.

Pluszeichen bedeuten einen aktivierenden Effekt, Minuszeichen einen inhibierenden Effekt.
Quelle: Nach Humbert et al. [15]

cAMP – zyklisches Adenosin-Monophosphat, cGMP – zyklisches Guanosin-Monophosphat

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 [16]. 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 [17-20]. 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 [21]; gleichzeitig ist die Clearance von ET-1 in den pulmonalen Gefäßen bei Patienten mit PAH reduziert [22]. 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 [17, 23].

Die durch ET-1 induzierten schädlichen Effekte in der PAH werden durch zwei ET-1-Rezeptorsubtypen vermittelt: ET_A und ET_B [13, 24-27] (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 [28, 29]. 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 [30-32] (Abbildung 3-4). Dies erklärt möglicherweise auch die verminderte Clearance von ET-1 bei der PAH.

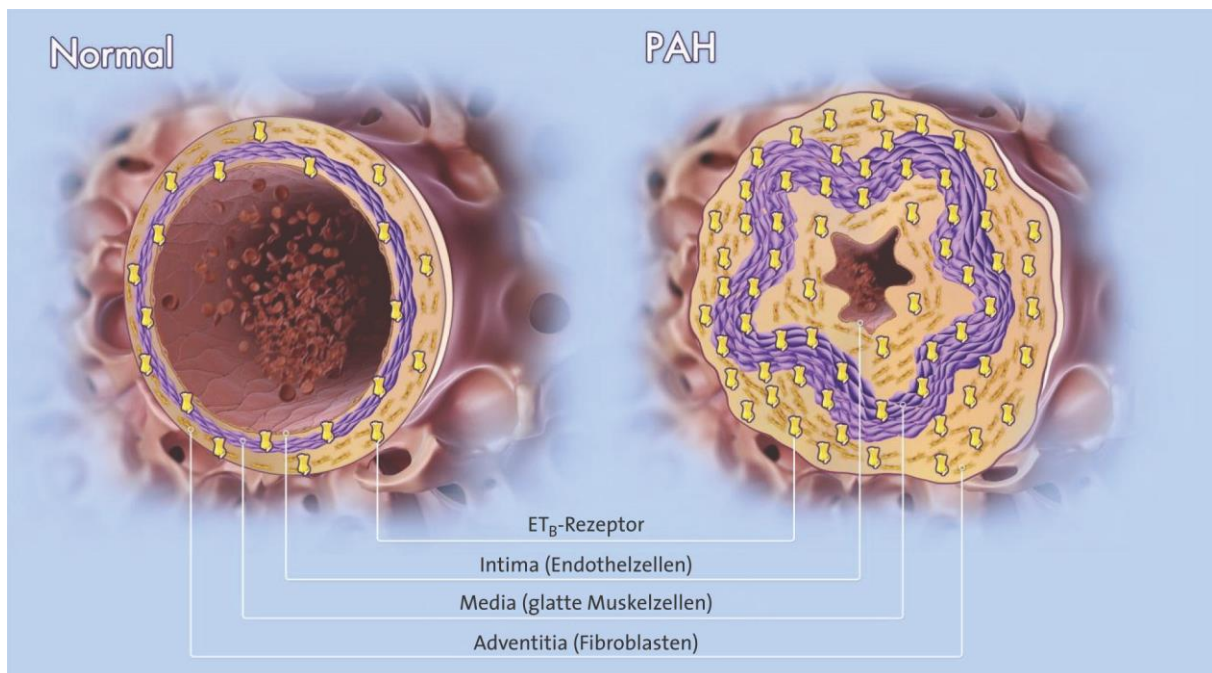


Abbildung 3-4: Verteilung des ET_B -Rezeptors in den verschiedenen Schichten der kleinen pulmonalen Arterien
ET – Endothelin

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 [33]. 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 [13, 34-36]. Entsprechend führt die selektive Blockade nur eines der beiden Rezeptorsubtypen nicht zu einer vollständigen Inhibition der durch ET-1 hervorgerufenen Effekte auf Fibrose [24, 37] oder Vasokonstriktion [25, 34, 36].

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, 11]. Etwa ein Drittel der Patienten erfährt zudem eine Angina, ein ähnlich großer Anteil erleidet eine oder wiederholte Synkopen [38]. 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 [39]), 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 [40-42]. 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 [43].

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

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

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) [1]	

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 [44]. 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 [44, 45] (vgl. auch Abschnitt Mortalität). Abbildung 3-1 zeigt die Progression der PAH über die Zeit, gemessen 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 dekompensierten Rechtsherzversagen und dabei zur Flüssigkeitsretention, zu erhöhtem zentral-venösen Blutdruck, venösem Verschluss der abdominalen Organe (z. B. Leber) sowie zu peripheren Ödemen und Ascites [1, 38].

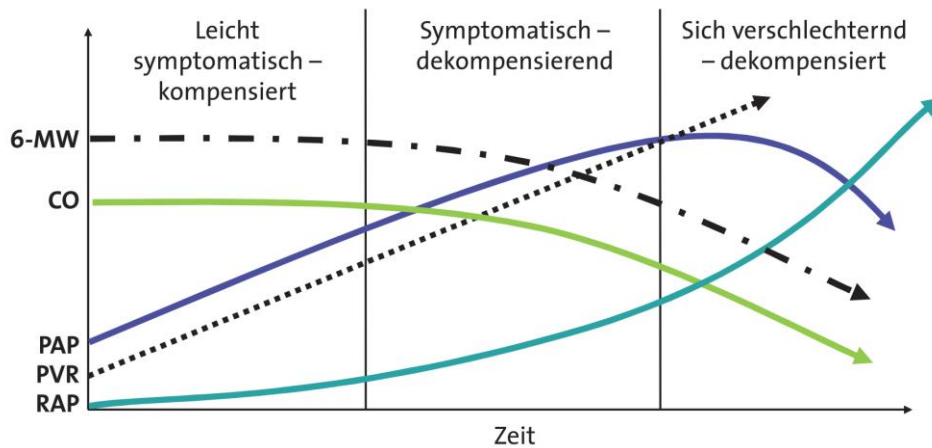


Abbildung 3-5: Diagramm der PAH-Progression über die Zeit

Quelle: Adaptiert nach Domenighetti 2007 [46]; 6-MW – Sechs-Minuten-Gehdistanz, 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, 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 [47].

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 (dilatativ)	24 (1,0)
Quelle: Aus Badesch et al. [41]	

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 [44]. 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 [48]. Patienten in diesem Register wiesen eine mediane Überlebenszeit von 2,8 Jahren (95 % KI: 1,9 ; 3,7 Jahre) bzw. Überlebensraten von 68 %, 48 % und 34 % nach 1, 3 bzw. 5 Jahren auf [44]. 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, wo zu diesem Zeitpunkt keine

PAH-spezifischen Arzneimittel zur Verfügung standen, aufgenommen wurden [49]. Die mittlere Überlebenszeit³ 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 [48] 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-assoziiertes 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 [45]. 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-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 Überlebensschätzer 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 aufweisen als Patienten, die zwischen 2007 und 2009 diagnostiziert wurden (Hazard Ratio: 1,96; $p = 0,019$)⁴ [42].

Auch wenn die Ergebnisse bisheriger Beobachtungsstudien darauf hinweisen, dass PAH-Patienten heutzutage länger leben als in früheren Jahrzehnten – mutmaßlich aufgrund der

³ 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.

⁴ Adjustiert nach Alter, WHO-/NYHA-Klasse, 6-MWD und hämodynamischen Variablen.

Verfügbarkeit wirksamer und PAH-spezifischer Arzneimittel [50] –, 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 [51]. Gut durchdachte Langzeit-RCTs sind daher erforderlich, um den eindeutigen Nachweis für die Langzeitwirksamkeit PAH-spezifischer Therapien zu erbringen [50].

Trotz der angeführten Verbesserung des Überlebens bleibt die Prognose für PAH-Patienten weiterhin inakzeptabel schlecht [52]. 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).

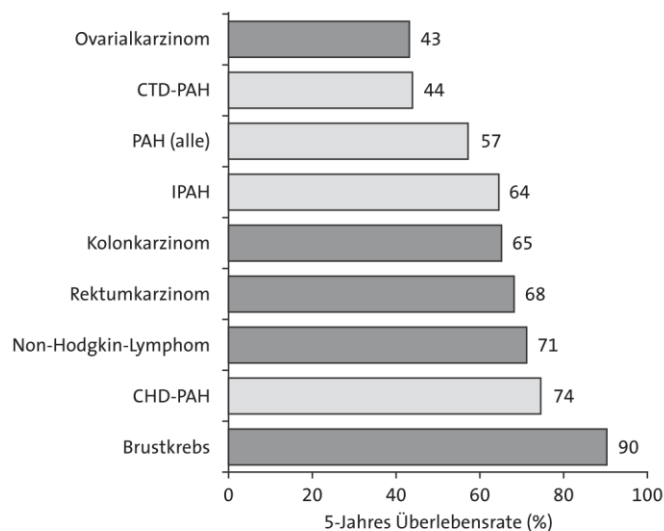


Abbildung 3-6: Vergleich der Überlebensraten vom Zeitpunkt der Diagnose für PAH und verschiedene Krebstypen

Überlebensraten für die PAH basieren auf den REVEAL-Register-Daten (2001–2009), Überlebensraten für die verschiedenen Krebstypen basieren auf Angaben der American Cancer Society (2002–2008). Quelle: modifiziert nach Benza et al. [45] und Siegel et al. [53]. CHD-PAH – mit angeborenem Herzfehler assoziierte PAH, CTD-PAH – mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH, IPAH – idiopathische PAH, PAH – pulmonal arterielle Hypertonie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit scheint darüber hinaus für Patienten in den fortgeschrittenen WHO-/NYHA-Klassen signifikant schlechter zu sein [54–56]. In der NIH-Kohorte, d. h. vor Verfügbarkeit PAH-spezifischer Arzneimittel, betrug das mediane Überleben vom 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 [44]. Trotz der seit Einführung PAH-spezifischer Arzneimittel verbesserten Gesamtüberlebensrate bleiben die höheren WHO-/NYHA-Klassen weiterhin mit geringerem Überleben assoziiert (vgl. Abbildung 3-7).

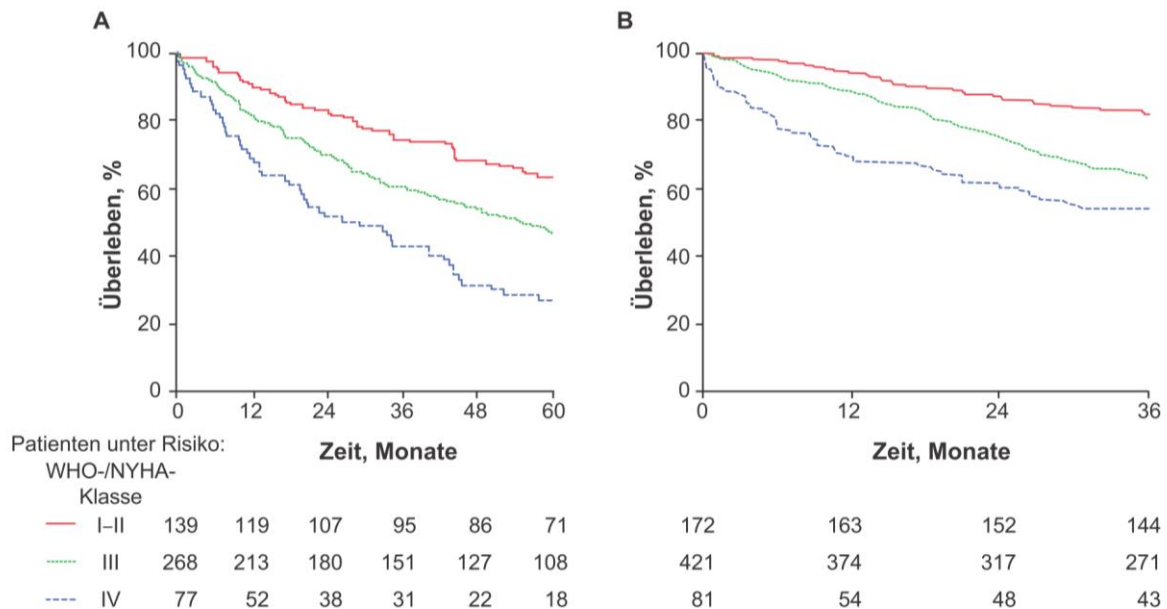


Abbildung 3-7: Überlebensraten von PAH-Patienten nach WHO-/NYHA-Klassen

A) Überlebensraten basierend auf Daten der Mayo-Klinik-Kohorte, inzidente Fälle, 1995–2004 [57]. B) Überlebensraten basierend auf Daten des französischen Registers, links-trunkiert, 2002–2006 [51]

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 jedoch weiterhin die einzige potentiell kurative Option für PAH-Patienten, die sich trotz medizinischer Behandlung weiter in ihrem klinischen Zustand verschlechtern [58]. 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 %) [59]. 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) [60]. Diese Beobachtungen unterstreichen erneut die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Wirkstoffe mit nachgewiesener Wirksamkeit zur 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). Dennoch zeigen verschiedene Studien, dass PAH-Patienten eine Reihe von Einschränkungen ihrer HRQoL erleben [61, 62]. 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 [63-65].

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 klinische Depression auf [41]. 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 [66].

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 pflegenden Personen (n = 129) [67]. Der Großteil der Patienten und pflegenden 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 [67].

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, wird die HRQoL in der PAH aufgrund des Fehlens eines PAH-spezifischen Messinstruments überwiegend mithilfe generischer Fragebögen wie z. B. des *Medical Outcome Study 36-Item Short Form*-Gesundheitsfragebogens (SF-36) oder mit Fragebögen, die für Krankheiten mit ähnlichem Hintergrund wie z. B. Herzinsuffizienz spezifisch sind, erhoben. Auch wenn generische Fragebögen nicht alle für PAH-Patienten relevanten Erfahrungen abdecken [62], so ermöglichen sie dennoch Vergleiche zu anderen Erkrankungen.

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) [68]. 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 [63]. Dies könnte den sichtbaren Unterschied in der Einschränkung der HRQoL zwischen PAH und weniger schweren Erkrankungen erklären.

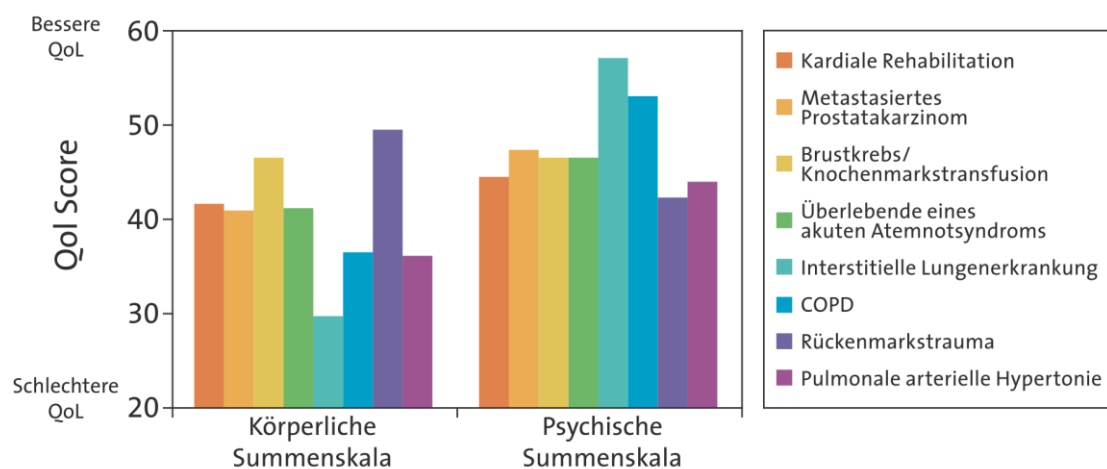


Abbildung 3-8: Vergleich der relativen Belastung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen PAH und sieben anderen schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Krankheiten.

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 [68]; 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 [68]. 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 [69]. 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 [70]. 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 [71].

Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation von Opsumit® [72] 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 ihre Wirksamkeit lediglich im Sinne einer kurzfristigen Verbesserung der $\Delta 6$ -MWD nachweisen können.

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

Macitentan ist sowohl in Monotherapie als auch in der Kombination mit PDE-5-Inhibitoren und inhalierten Prostanoiden wirksam. Eine Vorbehandlung mit anderen Therapieverfahren ist nicht notwendig.

Gemäß den obigen Angaben wird die Zielpopulation von Macitentan (Opsumit®) entsprechend folgendermaßen bestimmt:

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten 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 [44], weisen aktuelle Daten unter Anwendungen heutiger Pflegestandards und aktueller Therapieoptionen auf eine durchschnittliche Überlebenszeit von 4–5 Jahren nach Diagnosestellung hin [45, 73, 74]. Diese Zahl macht deutlich, dass es sich trotz dieser Fortschritte bei der PAH weiterhin um eine progressive, unheilbare Krankheit handelt, die schlussendlich zu Rechtsherzversagen und Tod führt.

Die Arzneimittel, die bisher zur Therapie der PAH zur Verfügung stehen, wurden 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 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 gesehen [6, 10, 75]. Da Mortalität allein 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 Erreichen des ersten Morbiditäts- und Mortalitätsereignisses“.

Des Weiteren besteht in der PAH ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie nachweislich wirksam sind [6, 75] und gleichzeitig nicht die üblicherweise mit anderen PAH-Arzneimitteln auftretenden Komplikationen bzw. Nebenwirkungen, wie z. B. Ödeme im Zusammenhang mit ERAs, 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 würde und das sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit bestehenden Arzneimitteln wirksam wäre, würde einen herausragenden Beitrag zur Behandlung dieser Patientengruppe

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 ERAs Bosentan und Ambrisentan als deutlich überlegen (vgl. auch Abschnitt 2.1.2) [76]. 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 Nebenwirkungen nicht, die üblicherweise mit ERAs assoziiert werden, und stellt somit das sicherere und verträglichere Arzneimittel dar. Der oben beschriebene bisher unerfüllte therapeutische Bedarf kann daher zurzeit nur durch Macitentan und nicht durch die beiden übrigen ERAs erfüllt werden.

Dies wird letztlich auch durch die *orphan designation* in der Behandlung der PAH bestätigt, 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 [77, 78]. 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.“⁵

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Internationale Daten zur Prävalenz und Inzidenz der PAH

Bei der pulmonal arteriellen Hypertonie handelt es sich um ein seltenes Leiden – eine sog. *Orphan Disease* –, für die Arzneimittel u. a. sowohl in den USA als auch in Europa den

⁵ 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.”

Status eines Orphan Drug erlangen können. In der EU sind seltene Leiden definiert als Krankheiten, die „lebensbedrohend [sind] oder eine chronische Invalidität nach sich [ziehen] und von [denen] [...] nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind“. Dies entspricht einer Prävalenz in der EU von nicht mehr als 500 Patienten pro eine Million Einwohner. Ähnlich verhält es sich in den USA, in denen zur Erlangung eines Orphan-Drug-Status nicht mehr als 200.000 Personen – bei einer Bevölkerung in den USA von etwa 316 Millionen [79] entsprechend einer Prävalenz von ca. 630 Patienten pro einer Million Einwohner – betroffen sein dürfen [80].

Epidemiologische Studien in der PAH zur genauen Bestimmung von Inzidenz und Prävalenz, aber auch entsprechende Analysen aus Krankenkassendaten, werden generell durch die Tatsache erschwert, dass in der neunten und zehnten Ausgabe des International Classification of Diseases-Systems (ICD-9 bzw. ICD-10) keine exakte Kodierung der PAH vorliegt [50]. Das ICD-9-Clinical-Modification(ICD-9-CM)-System findet derzeit breite Anwendung in den Vereinigten Staaten und wurde daher auch am häufigsten in Analysen von US-Krankenkassendaten verwendet. Innerhalb des ICD-9-CM-Systems beschreiben die Kodierungen 416.0 die primäre pulmonale Hypertonie, d. h. IPAH und HPAH, während 416.8 andere chronische pulmonale Herzkrankheiten kodiert und damit die meisten der übrigen PAH-Ätiologien enthält. Zu diesen gehören jedoch auch viele, die im Dana-Point-System nicht als PAH klassifiziert werden [81]. Das in Europa häufiger angewendete ICD-10-System besitzt ebenfalls nur eine begrenzte Übereinstimmung der Kodierungen mit der PAH-Klassifikation nach Dana Point, 2008. Die Kodierung I27.0 im ICD-10-System entspricht der oben aufgeführten Kodierung 416.0 im ICD-9 und enthält somit IPAH und HPAH, während die übrigen PAH-Ätiologien in nicht exakt definierter Form durch die Kodierungen I27.1, I27.2, I27.8 und I27.9 abgedeckt werden, jedoch innerhalb dieser Kodierungen mit Nicht-PAH-Erkrankungen vermischt sind. Es wird erwartet, dass die elfte Ausgabe des ICD-Katalogs, die 2015 erscheinen soll, diese Lücke zwischen ICD-Kodierung und PAH-Klassifikation schließen wird, da der Entwurf des ICD-11 PAH-Kategorien enthält, die mit der Dana-Point-Klassifikation von 2008 übereinstimmen.

Aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung und der oben beschriebenen Problematik sind explizite Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland nur sehr eingeschränkt möglich, publizierte Studien zu dieser Fragestellung existieren zurzeit nicht. Daher werden innerhalb dieses Dossiers zunächst die Ergebnisse internationaler Studien zu Inzidenz und Prävalenz dargestellt; anschließend wird anhand von Ergebnissen des vornehmlich deutschen COMPERA-Registers und anhand von durch IMS Health erhobenen Verordnungszahlen eine Abschätzung zur Prävalenz der PAH in Deutschland vorgenommen.

Die Auswertung der Ergebnisse internationaler Register und Studien ergibt, dass die globale jährliche Inzidenz der PAH im Bereich von 0,9 bis 7,6 diagnostizierten Fällen pro eine Million anzusiedeln ist, während die Prävalenz mit 6–52 Fällen pro eine Million geschätzt wird (vgl. Tabelle 3-4). Hierbei ist zu beachten, dass die unteren Grenzen von sowohl Inzidenz als auch Prävalenz möglicherweise eine Unterschätzung der tatsächlichen Situation bedeuten, da sie überwiegend auf Daten beruhen, die in Expertenzentren erhoben wurden und

somit PAH-Betroffene ausschließen könnten, bei denen andere Ärzte fälschlicherweise keine oder eine andere Diagnose als PAH gestellt haben [82].

Trotz dieser Unsicherheiten und trotz der zusätzlichen Einschränkung, dass in den verschiedenen epidemiologischen Studien unterschiedliche Altersgruppen eingeschlossen wurden, sind die Schätzungen von Inzidenz und Prävalenz in den USA und Europa konsistent (vgl. Tabelle 3-4) und liegen zudem weit unter den in beiden Regionen jeweils festgelegten Grenzen zur Definition eines seltenen Leidens (siehe oben).

Die PAH trifft die meisten Patienten im mittleren Alter; nach Daten eines umfangreichen PAH-Registers in den USA (das Patienten älter als drei Monate einschloss) waren die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel $50,1 \pm 14,4$ Jahre alt [41]. Aktuelle PAH-Register in Europa berichten mit 45–50 Jahren ein ähnliches mittleres Alter bei Diagnosestellung [40, 42, 83]. Nichtsdestotrotz kann die PAH in jedem Alter auftreten und trifft sowohl Erwachsene – auch jenseits des sechsten Lebensjahrzehnts – als auch Kinder [11].

Frauen sind häufiger von der Krankheit betroffen als Männer, wobei der Anteil weiblicher Patienten in großen PAH-Registern zwischen 64 % und 78 % schwankt [82]. Bezüglich der Ätiologie zeigen moderne PAH-Register eine vergleichbare Verteilung von idiopathischer und hereditärer PAH (IPAH/HPAH: 43 % bis 50 %) gegenüber PAH, die mit bekannten Risikofaktoren assoziiert ist (*associated* PAH, APAH: 50 % bis 56 %) [82].

Tabelle 3-4: Inzidenz und Prävalenz der PAH

Studie	Region	Studienzeit- raum für Inzidenz/ Prävalenz	Einschluss- kriterien	Ätiologie, N	Inzidenz [pro Million pro Jahr]	Prävalenz [pro Million]
REVEAL Registry [82]	USA	03/2006– 09/2007, inzidente Patienten	Alter: ≥ 3 Monate mPAP: > 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg unter Belas- tung PCWP: ≤ 18 mmHg PVR: > 3 WU	PAH (alle), N = k. A.	2,3	12,4
				IPAH/FPAH, N = k. A.	1,1	K. A.
French Network on Pulmonary Arterial Hypertension Registry [40]	Frankreich	10/2002– 10/2003, inzidente + prävalente Patienten	Alter: ≥ 18 Jahre mPAP: > 25 mmHg in Ruhe PCWP: < 15 mmHg	PAH (alle), N = 674	2,4 ¹	15,0 ¹
				IPAH, N = 264	k. A.	5,9
Scottish hospitalization cohort [84]	Großbritannien (Schottland)	1986–2001, inzidente Patienten	Alter: 16–65 Jahre Entlassungs- diagnose: ICD-9-Code 416.0 oder ICD-10- Code I27.0	PAH (alle), N = 374	7,1 ²	52 ²
				IPAH, N = 175	3,3	25
				CHD, N = 88	1,7	12
				CTD, N = 111	2,1	15
Scottish Pulmonary Vascular Unit [84]	Vereinigtes Königreich (Schottland)	2005	Alter: k. A. mPAP: > 25 mmHg in Ruhe PCWP: < 15 mmHg	PAH (alle), N = k. A.	7,6 ¹	26 ¹
				IPAH, N = k. A.	2,6	9
				CHD, N = k. A.	2,2	7
				CTD, N = k. A.	2,8	10

PAH Registry [42]	Großbritannien, Irland	01/2001–12/2009, inzidente, therapienaive Patienten	Alter: Erwachsene (kein Alterslimit berichtet) mPAP: ≥ 25 mmHg in Ruhe PCWP: ≤ 15 mmHg	IPAH, HPAH, Anorexigen-assoziiert, N = 482	2001–2003: 0,7 ³ 2004–2006: 0,9 2007–2009: 1,1	2009: 6 ³
ASPIRE Registry [85]	Großbritannien (Sheffield)	02/2001–11/2010, inzidente, therapienaive Patienten	Alter: Erwachsene (kein Alterslimit berichtet) mPAP: ≥ 25 mmHg in Ruhe PCWP: ≤ 15 mmHg	PAH (alle), 2001: N = 25 2009: N = 271	2001: 0,9 ³ 2009: 6,1	k. A.
				IPAH, N = k. A.	2001: 0,3 2009: 2,1	k. A.
				CTD, N = k. A.	2001: 0,3 2009: 2,4	k. A.
REHAP Registry [83]	Spanien	07/2007–06/2008, inzidente + prävalente Patienten	Alter: ≥ 14 Jahre mPAP: ≥ 25 mmHg in Ruhe PCWP: ≤ 15 mmHg PVR: ≥ 3 WU	PAH (alle), N = 715	3,7 ¹	16 ¹
				IPAH, N = k. A.	1,2	5,6
				CHD, N = k. A.	k. A.	3,0
				CTD, N = k. A.	k. A.	2,5
				Toxine, N = k. A.	k. A.	0,5
Swiss Registry for Pulmonary Hypertension [86]	Schweiz	01/1999–12/2004	Alter: > 18 Jahre mPAP: > 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg unter Belastung	PAH (alle), N = k. A.	1999: 1,2 ¹ 2004: 3,5	2004: 15,5 ¹
				IPAH, N = k. A.	1999: 0,8 2004: 1,2	2004: 8,6

¹⁾ Nur Erwachsene (gilt für alle Schätzer dieser Referenz)

²⁾ Nur Erwachsene im Alter von 16–65 Jahre (gilt für alle Schätzer dieser Referenz)

³⁾ Keine Angabe, aber wahrscheinlich nur Erwachsene (gilt für alle Schätzer dieser Referenz)

CHD – angeborener Herzfehler (*congenital heart disease*), CTD – Bindegewebserkrankung (*connective tissue disease*), FPAH – familiäre PAH, HPAH: angeborene PAH (*heritable PAH*), ICD-9 – International Classification of Diseases, neunte Ausgabe; ICD-10 – International Classification of Diseases, zehnte Ausgabe; IPAH – idiopathische PAH; k. A. – keine Angabe; mPAP – mittlerer pulmonal arterieller Druck (*mean pulmonary arterial pressure*), PAH – pulmonal arterielle Hypertonie; PCWP – pulmonaler Verschlussdruck (*pulmonary capillary wedge pressure*); PVR – pulmonaler Gefäßwiderstand (*pulmonary vascular resistance*); WU – Wood units

Daten zur Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland

Wie bereits weiter oben dargestellt, existieren zum jetzigen Zeitpunkt keine epidemiologischen Studien zur Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland. Um dennoch eine Abschätzung beider Kennzahlen zu ermöglichen, wurde durch Actelion Pharmaceuticals eine Auswertung von COMPERA, einem vornehmlich deutschen PH-Register, das jedoch auch internationalen Zentren offensteht, beantragt.

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren in das COMPERA-Register insgesamt 1.983 Patienten mit PAH eingeschlossen, von diesen stammten 1.536 Patienten aus Deutschland, 1.067 davon waren erwachsene Patienten. 63,9 % der erwachsenen Patienten in der deutschen Stichprobe waren weiblich, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug $62,0 \pm 15,9$ Jahre. Häufigste Ätiologie in der Stichprobe war die idiopathische PAH mit 67,8 % der Patienten, gefolgt von APAH mit 28,8 % und HPAH mit 2,2 % [87].

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 2013, d. h. zwischen 01. Januar 2013 und 31. Dezember 2013 lag, während Patienten mit Diagnose vor dem 01. Januar 2012 als prävalent gezählt wurden.

Entsprechend diesen Kriterien lag laut COMPERA die jährliche Inzidenz der PAH im Jahr 2013 bei 178 Patienten, während 1.140 Patienten prävalent waren [87]. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (Jahresdurchschnitt 2011 [88]) entspricht dies einer Inzidenzrate von 2,2 pro Million und einer Prävalenzrate von 14 pro Million. Diese Zahlen liegen zwar am unteren Rand, aber dennoch im Schätzbereich der oben dargestellten Ergebnisse internationaler Register und Studien.

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 80 % der inzidenten und 90 % der prävalenten Patienten den WHO-/NYHA-Klassen II und III zuzuordnen sind. Daraus ergibt sich eine korrigierte jährliche Inzidenz von 143 und eine korrigierte Ein-Jahres-Prävalenz von 1.029 Patienten. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (Jahresdurchschnitt 2011 [88]) entspricht dies einer Inzidenzrate der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III von 1,7 pro Million Einwohner sowie einer Prävalenzrate von 13 pro Million Einwohner.

Insgesamt gesehen sind auch die Ergebnisse aus COMPERA zu Inzidenz und Prävalenz mit einer gewissen Unsicherheit belegt. So werden u. a. erst seit einem relativ kurzen Zeitraum 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. Gleichzeitig werden in COMPERA nur Patienten eingeschlossen, die älter als 18 Jahre sind; schließlich ist die Definition der PAH im Vergleich zu anderen Registern bei COMPERA sehr eng gefasst.

Zusammengenommen führen alle diese Faktoren 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 IMS[®] LRx zurückgegriffen.

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.⁶ Durch eine anonymisierte Patienten-ID, die sich aus Geburtsdatum und Versicherungsnummer zusammensetzt, wird hierbei eine exakte Zuordnung der Verordnungen zu einem Patienten, d. h. indirekt somit auch eine Aussage zur Anzahl der Patienten, die ein bestimmtes Medikament erhalten, über einen größeren Zeitraum ermöglicht. 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.

Derzeit erreicht IMS[®] LRx eine Abdeckung von ca. 60 % der GKV-Patienten, bei denen mindestens ein Rezept abgerechnet wurde.⁷ 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 aufgrund von Verordnungszahlen PAH-typischer Medikamente gezogen wird. 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 2012 ergab sich hierbei in der Erhebungsstichprobe im Mittel eine Anzahl von 4.713 Patienten, bei denen PAH-spezifische Medikamente⁸ (in Mono- oder Kombinationstherapie) abgerechnet wurden [89]. Da wie oben beschrieben IMS[®] LRx nur etwa 60 % der

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

⁷ 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.

⁸ Berücksichtigte Arzneimittel waren: Revatio[®], Tracleer[®], Adcirca[®], Volibris[®], Ventavis[®], Ilomedin[®], Remodulin[®] und Thelin[®].

GKV-Patienten abdeckt, bei denen mindestens ein Medikament abgerechnet wurde, muss diese Zahl um den Faktor 1,68 korrigiert werden. Hieraus ergibt sich für die Jahresprävalenz der PAH im Jahr 2012 ein Schätzer von 7.918 Patienten in der GKV. Bei einer Gesamtzahl von 69,637 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland (Stand 2011) [90] entspricht dies einer Prävalenzrate der PAH von 114 pro Million.

Ähnlich wie die COMPERA-Daten beziehen sich auch die Angaben von IMS[®] LRx auf die Anzahl aller Patienten mit PAH, unabhängig von ihrer WHO-/NYHA-Klasse, und müssen daher noch um die WHO-/NYHA-Klassen I und IV bereinigt werden. Da innerhalb von IMS[®] LRx keine Informationen zur WHO-/NYHA-Klasse des jeweiligen Patienten zur Verfügung stehen, wird hierbei ersatzweise auf den aus den COMPERA-Daten bestimmten Prozentsatz zurückgegriffen. Demnach würden von den oben bestimmten 7.918 Patienten 90 %, d. h. 7.150 Patienten den WHO-/NYHA-Klassen II und III angehören. Hieraus ergibt sich eine Prävalenzrate von 103 PAH-Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen II und III pro eine Million GKV-Versicherte.

Insgesamt scheinen die Daten zur Prävalenz der Zielpopulation mit einer hohen Heterogenität belegt zu sein, sodass eine einzelne Schätzung der Angaben für Deutschland als nicht sinnvoll erscheint. Im Folgenden wird daher von einer Prävalenzspanne ausgegangen (siehe Tabelle 3-5), 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 dargestellt 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 3-5). 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 3-5: Geschätzte Prävalenz- und Inzidenzraten der PAH (WHO-/NYHA-Klassen II und III) für Deutschland

Prävalenzrate	13–103 pro Million
Inzidenzrate	1,7–2,1 pro Million pro Jahr

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Insgesamt existieren nur wenige Untersuchungen zur Epidemiologie der PAH (vgl. Tabelle 3-4). Innerhalb dieser Untersuchungen finden sich jedoch keine Hinweise auf wesentliche Veränderungen von Inzidenz oder Prävalenz über die Zeit. Bei gleichbleibender Mortalität ist daher auch für Deutschland von konstanten Prävalenz- und Inzidenzraten innerhalb der nächsten fünf Jahre auszugehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Macitentan (Opsumit®)	877–7.150

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Explizite Angaben zur Größe der Zielpopulation in Deutschland existieren wie bereits angesprochen nicht. Ersatzweise findet eine Abschätzung der Größe der Zielpopulation in Deutschland anhand der Ergebnisse des COMPERA-Registers und anhand von IMS®-LRx-Daten statt.

Aufgrund der großen Heterogenität der Ergebnisse der beiden verwendeten Quellen musste für die Schätzungen von Prävalenz- und Inzidenzrate in Deutschland jeweils eine Spanne angenommen werden (Tabelle 3-5). Entsprechend ergibt sich auch für die Bestimmung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet eine Spanne, die sich aus Ober- und Untergrenze der

Schätzung der Prävalenz – ggf. bezogen auf die Gesamtanzahl gesetzlich versicherter Patienten in Deutschland – zusammensetzt.

Um die Untergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen, wurde die Untergrenze der weiter oben bestimmten Prävalenz in der Zielpopulation (PAH-Patienten der WHO-/NYHA-Klassen II und III) herangezogen. Da das COMPERA-Register sowohl gesetzlich als auch privat versicherten Patienten offensteht, muss die Angabe zur Prävalenz um den Anteil privat versicherter Patienten bereinigt werden. Es wird hierbei davon ausgegangen, dass die Prävalenzrate der PAH in GKV und PKV gleich ist.⁹

Da die Daten der IMS[®]-LRx-Analyse bereits ausschließlich in der GKV-Population erhoben wurden, müssen zur Bestimmung der Obergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation hier keine weiteren Berechnungen mehr vorgenommen werden; die weiter oben bestimmte Prävalenz kann unverändert übernommen werden.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-7: 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 mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klasse II–III	Beträchtlich	877–7.150

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

⁹ Konkret wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation anhand folgender Formel berechnet: $\frac{\text{Gesamtzahl Versicherte} \times \text{Prävalenzrate}}{1.000.000}$. Die Gesamtzahl der Versicherten in der GKV im Jahr 2011 wird vom Bundesministerium für Gesundheit mit 69.637.000 angegeben [90]. Die Berechnung wurde mit der ungerundeten Prävalenzrate durchgeführt.

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 3-6 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Als Ausmaß des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation wird wie in Modul 4 hergeleitet „beträchtlich“ beansprucht.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung der pulmonal arteriellen Hypertonie (Definition, Einteilung und Ursachen, Pathophysiologie, Symptomatik, natürlicher Verlauf, Komorbiditäten, Mortalität und Einschränkungen der Lebensqualität) erfolgte anhand von Quellen, die einer unsystematischen Literaturrecherche entstammen [1-71].

Die Zielpopulation wurde aus der Fachinformation von Opsumit® [72] bestimmt.

Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in der PAH wurden verschiedene Fachartikel aus einer unsystematischen Literaturrecherche [6, 10, 44, 45, 73, 74] herangezogen. Zudem wurde auf die Leitlinie der EMA zur Untersuchung von Arzneimitteln in der PAH, die EG-Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden, die *orphan designation* von Macitentan und Abschnitt 2.5 des zur Zulassung von Macitentan eingereichten Clinical Trial Documents zurückgegriffen [75-78].

Die Obergrenzen der Prävalenz, die zur Definition eines seltenen Leidens in den USA bzw. Europa herangezogen werden, wurden dem Orphan Drug Act bzw. der EG-Verordnung 141/2000 entnommen [78, 80]. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde aus der für die USA geltenden absoluten Zahl von 200.000 Patienten mithilfe von Daten des US Census Bureau [79] eine Prävalenzrate bestimmt.

Ausführungen zur Kodierung der PAH in ICD-9 und ICD-10 wurden zwei Fachartikeln [50, 81] entnommen.

Zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz der PAH wurde zunächst eine unsystematische Literaturrecherche zu Veröffentlichungen von epidemiologischen Studien durchgeführt. Da aus den Ergebnissen dieser Suche [11, 40-42, 82-86] jedoch nicht auf die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland geschlossen werden konnte, wurde anhand einer Auswertung der COMPERA-Studie [87] und von Marktforschungsdaten [89] ersatzweise eine Abschätzung beider Parameter vorgenommen. Die daraus folgenden Inzidenz- und Prävalenzraten wurden

durch Bezug auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands [88] bzw. auf die Gesamtanzahl der in Deutschland gesetzlich versicherten Personen [90] berechnet.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Galie N., Brundage B. H., Ghofrani H. A., Oudiz R. J., Simonneau G., Safdar Z., et al. (2009): Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*; 119(22):2894-903.
2. Simonneau G., Robbins I. M., Beghetti M., Channick R. N., Delcroix M., Denton C. P., et al. (2009): Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 54(1 Suppl):S43-54.
3. Simonneau Gerald, Gatzoulis Michael A., Adatia Ian, Celermajer David, Denton Chris, Ghofrani Ardeschir, et al. (2013): Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 62(25, Supplement):D34-D41.
4. Galie 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 L. J., Langleben D., Seeger W., Domenighetti G., et al. (2004): Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 43(12 Suppl S):5S-12S.
6. McLaughlin V. V., Badesch D. B., Delcroix M., Fleming T. R., Gaine S. P., Galie N., et al. (2009): End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 54(1 Suppl):S97-107.
7. Morrell N. W., Adnot S., Archer S. L., Dupuis J., Jones P. L., MacLean M. R., et al. (2009): Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 54(1 Suppl):S20-31.
8. Rabinovitch M. (2008): Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *The Journal of clinical investigation*; 118(7):2372-9.
9. Saouti N., Westerhof N., Postmus P. E., Vonk-Noordegraaf A. (2010): The arterial load in pulmonary hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*; 19(117):197-203.
10. Hoeper M. M., Oudiz R. J., Peacock A., Tapson V. F., Haworth S. G., Frost A. E., et al. (2004): End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*; 43(12 Suppl S):48S-55S.
11. McLaughlin V. V., Archer S. L., Badesch D. B., Barst R. J., Farber H. W., Lindner J. R., 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.
12. Chan S. Y., Loscalzo J. (2008): Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *Journal of molecular and cellular cardiology*; 44(1):14-30.
 13. Dupuis J., Hoeper M. M. (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.
 14. Agarwal R., Gomberg-Maitland M. (2011): Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. *American heart journal*; 162(2):201-13.
 15. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. (2004): Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*; 351(14):1425-36.
 16. Dupuis J. (2007): Endothelin: setting the scene in PAH. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*; 16(102):3-7.
 17. Rubens C., Ewert R., Halank M., Wensel R., Orzechowski H. D., Schultheiss H. P., 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.
 18. Vancheeswaran R., Azam A., Black C., Dashwood M. R. (1994): Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *The Journal of rheumatology*; 21(7):1268-76.
 19. Yoshiyoshi 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.
 20. Sitbon O., Gressin V., Speich R., Macdonald P. S., Opravil M., Cooper D. A., 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.
 21. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D., Michel R. P., 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.
 22. Langleben D., Dupuis J., Langleben I., Hirsch A. M., Baron M., Senecal J. L., et al. (2006): Etiology-specific endothelin-1 clearance in human precapillary pulmonary hypertension. *Chest*; 129(3):689-95.
 23. Galie 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.
 24. Davie N., Haleen S. J., Upton P. D., Polak J. M., Yacoub M. H., Morrell N. W., 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.
 25. Cardillo C., Kilcoyne C. M., Waclawiw M., Cannon R. O., 3rd, Panza J. A. (1999): Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*; 33(2):753-8.
 26. Clozel M., Gray G. A., Breu V., Loffler B. M., Osterwalder R. (1992): The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*; 186(2):867-73.

27. Filep J. G., 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.
28. Opitz C. F., 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.
29. Kelland N. F., Kuc R. E., McLean D. L., Azfer A., Bagnall A. J., Gray G. A., 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.
30. Bauer M., Wilkens H., Langer F., Schneider S. O., Lausberg H., Schafers H. J. (2002): Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation*; 105(9):1034-6.
31. Black S. M., Mata-Greenwood E., Dettman R. W., Ovadia B., Fitzgerald R. K., 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.
32. 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.
33. 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.
34. Clozel M., Gray G. A. (1995): Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *Journal of cardiovascular pharmacology*; 26 Suppl 3:S262-4.
35. Clozel Martine, Flores Susan (2006): Endothelin receptors as drug targets in chronic cardiovascular diseases: the rationale for dual antagonism. *Drug Development Research*; 67(11):825-34.
36. 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.
37. Shi-Wen X., Denton C. P., Dashwood M. R., Holmes A. M., Bou-Gharios G., Pearson J. D., et al. (2001): Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *The Journal of investigative dermatology*; 116(3):417-25.
38. McGoon M. D., Kane G. C. (2009): Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*; 84(2):191-207.
39. Hayes Jr D (2007): Idiopathic pulmonary arterial hypertension misdiagnosed as asthma. *J Asthma*; 44(1):19-22.
40. 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.
41. Badesch D. B., Raskob G. E., Elliott C. G., Krichman A. M., Farber H. W., Frost A. E., et al. (2010): Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*; 137(2):376-87.

42. Ling Y., Johnson M. K., Kiely D. G., Condliffe R., Elliot C. A., Gibbs J. S., 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.
43. Huscher D., Hoepfer M., Pittrow D. (2012): Auswertung der COMPERA-Daten vom 02.06.2012.
44. D'Alonzo G. E., Barst R. J., Ayres S. M., Bergofsky E. H., Brundage B. H., Detre K. M., et al. (1991): Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine*; 115(5):343-9.
45. Benza R. L., Miller D. P., Barst R. J., Badesch D. B., Frost A. E., McGoon M. D. (2012): An Evaluation of Long-Term Survival From Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension From REVEAL. *Chest*;
46. Domenighetti G. (2007): Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. *Swiss medical weekly*; 137(23-24):331-6.
47. Poms A. M., Turner M., Farber H. W., Meltzer L. A., McGoon M. D. (2013): Comorbid Conditions and Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A REVEAL Registry Analysis. *Chest*;
48. Rich S., Dantzker D. R., Ayres S. M., Bergofsky E. H., Brundage B. H., Detre K. M., et al. (1987): Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals of internal medicine*; 107(2):216-23.
49. Jing Z. C., Xu X. Q., Han Z. Y., Wu Y., Deng K. W., Wang H., et al. (2007): Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest*; 132(2):373-9.
50. 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.
51. Humbert M., Sitbon O., Yaici A., Montani D., O'Callaghan D. S., 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.
52. Agarwal R., Gomberg-Maitland M. (2012): Prognostication in pulmonary arterial hypertension. *Heart failure clinics*; 8(3):373-83.
53. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. (2013): Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*; 63(1):11-30.
54. Batal O., Khatib O. F., Dweik R. A., Hammel J. P., McCarthy K., Minai O. A. (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.
55. Benza R. L., Miller D. P., Gomberg-Maitland M., Frantz R. P., Foreman A. J., Coffey C. S., 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.
56. Benza R. L., Gomberg-Maitland M., Miller D. P., Frost A., Frantz R. P., Foreman A. J., et al. (2012): The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*; 141(2):354-62.
57. Kane G. C., Maradit-Kremers H., Slusser J. P., Scott C. G., Frantz R. P., McGoon M. D. (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.
58. Lordan J. L., Corris P. A. (2011): Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. *Expert review of respiratory medicine*; 5(3):441-54.
59. Chen H., Shiboski S. C., Golden J. A., Gould M. K., Hays S. R., Hoopes C. W., 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.
60. Dandel M., Lehmkuhl H. B., 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.
61. Matura L. A., Carroll D. L. (2010): Human responses to pulmonary arterial hypertension: review of the literature. *The Journal of cardiovascular nursing*; 25(5):420-7.
62. Rubenfire M., Lippo G., Bodini B. D., 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.
63. Flattery M. P., Pinson J. M., Savage L., Salyer J. (2005): Living with pulmonary artery hypertension: patients' experiences. *Heart & lung : the journal of critical care*; 34(2):99-107.
64. McDonough A., Matura L. A., Carroll D. L. (2011): Symptom experience of pulmonary arterial hypertension patients. *Clinical nursing research*; 20(2):120-34.
65. 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.
66. McCollister D. H., Beutz M., McLaughlin V., Rumsfeld J., Masoudi F. A., Tripputi M., et al. (2010): Depressive symptoms in pulmonary arterial hypertension: prevalence and association with functional status. *Psychosomatics*; 51(4):339- e8.
67. 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/>.
68. Taichman D. B., Shin J., Hud L., Archer-Chicko C., Kaplan S., Sager J. S., et al. (2005): Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory research*; 6:92.
69. Keogh A. M., McNeil K. D., Wlodarczyk J., Gabbay E., Williams T. J. (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.
70. McKenna S. P., Doughty N., Meads D. M., Doward L. C., 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.

71. Cima K., Twiss J., Speich R., McKenna S. P., Grunig E., Kahler C. M., et al. (2012): The German adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). *Health and quality of life outcomes*; 10:110.
72. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten - Stand Dezember 2013.
73. Kawut S. M., Horn E. M., Berekashvili K. K., Garofano R. P., Goldsmith R. L., Widlitz A. C., et al. (2005): New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The American journal of cardiology*; 95(2):199-203.
74. 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.
75. 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.
76. Actelion Pharmaceuticals Ltd. (2012): Clinical Trial Document, Abschnitt 2.5 - Clinical Overview. VERTRAULICH.
77. 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.
78. 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.
79. US Census Bureau (2012): National Totals: Vintage 2012 - Annual Estimates of the Resident Population for the United States, Regions, States, and Puerto Rico: April 1, 2010 to July 1, 2012 (NST-EST2012-01). [Zugriff: 02.04.2013]. URL: <http://www.census.gov/popest/data/national/totals/2012/index.html>.
80. US Food and Drug Administration (2011): Orphan Drug Act -- Excerpts (Public Law 97-414, as amended). [Zugriff: 02.04.2013]. URL: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCAAct/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/OrphanDrugAct/default.htm>.
81. Link J., Glazer C., Torres F., Chin K. (2011): International Classification of Diseases coding changes lead to profound declines in reported idiopathic pulmonary arterial hypertension mortality and hospitalizations: implications for database studies. *Chest*; 139(3):497-504.
82. Frost A. E., Badesch D. B., Barst R. J., Benza R. L., Elliott C. G., Farber H. W., et al. (2011): The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*; 139(1):128-37.
83. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Meseguer M., Lopez-Guarch C. J., Roman A., Morales P., et al. (2012): Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 40(3):596-603.
84. Peacock A. J., Murphy N. F., McMurray J. J., Caballero L., Stewart S. (2007): An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory*

- journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 30(1):104-9.
85. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C. A., Davies C., Hill C., Wild J. M., et al. (2012): ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 39(4):945-55.
 86. Tueller C., Stricker H., Soccal P., Tamm M., Aubert J. D., Maggiorini M., et al. (2008): Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. Swiss medical weekly; 138(25-26):379-84.
 87. Huscher D., Hoepfer M., Pittrow D. (2014): Auswertung der COMPERA-Daten vom 05.01.2014.
 88. Statistisches Bundesamt (2013): Gesundheitsberichtserstattung des Bundes - Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. [Zugriff: 14.08.2013]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
 89. IMS Health (2013): IMS[®] LRx - Auswertung zu Arzneimittelverordnungen in der PAH
 90. Bundesministerium für Gesundheit (2012): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 14.08.2013]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In der vorliegenden Kostendarstellung soll neben den Kosten, die der GKV durch Macitentan entstehen, ebenso auf die Kosten der Therapiealternativen, wie sie in Modul 2 beschrieben wurden, 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 miteinbezogen werden.

Die Betrachtung wird hierbei auf orale Therapien (ERAs, PDE-5-Inhibitoren) beschränkt, da sich die Prostacycline aufgrund der Anwendung erheblich in ihrer therapeutischen Konsequenz und teilweise auch im Anwendungsgebiet von den oralen Arzneimitteln unterscheiden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: 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	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III	Einmal täglich	Kontinuierlich	365

Therapiealternativen				
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.	Zweimal täglich	Kontinuierlich	365
Ambrisentan (Volibris®)	Ambrisentan ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit.	Einmal täglich	Kontinuierlich	365
Sildenafil (Revatio®)	Sildenafil ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	Dreimal täglich	Kontinuierlich	365
Tadalafil (Adcirca®)	Tadalafil ist angezeigt zur Behandlung der PAH der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen.	Einmal täglich	Kontinuierlich	365
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die für Macitentan genannte Zielpopulation folgt der entsprechenden Definition in Abschnitt 3.2.1. Zur Bestimmung des Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr wurde die entsprechende Fachinformation herangezogen [1]. Gemäß dieser Fachinformation wird Macitentan einmal täglich oral eingenommen. Dies kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit geschehen. 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 Tagen pro Behandlung auszugehen.

Zur Beschreibung des Behandlungsmodus der Therapiealternativen wurden wirkstoffbezogen entsprechende Fachinformationen herangezogen. Bei den jeweiligen Therapien handelt es sich um kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien [2-5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel		
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III	365
Therapiealternativen		
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	365
Ambrisentan (Volibris®)	Ambrisentan ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit.	365
Sildenafil (Revatio®)	Sildenafil ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	365
Tadalafil (Adcirca®)	Tadalafil ist angezeigt zur Behandlung der PAH der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen.	365
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG.		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
Zu bewertendes Arzneimittel		
Macitentan (Opsumit®)	365 Tage à 10 mg	(3.650 mg)
Therapiealternativen		
Bosentan (Tracleer®)	365 Tage à 250 mg	(91.250 mg)
Ambrisentan (Volibris®)	365 Tage à 10 mg	(3.650 mg)
Sildenafil (Revatio®)	365 Tage à 60 mg	(21.900 mg)
Tadalafil (Adcirca®)	365 Tage à 40 mg	(14.600 mg)
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Der durchschnittliche Verbrauch für Macitentan wurde anhand der Angaben aus der Fachinformation von Opsumit® ermittelt [1]. Hieraus ergibt sich eine tägliche Einnahme von 10 mg. Durch Multiplikation mit den in Tabelle 3-9 aufgeführten Behandlungstagen pro Patient pro Jahr, ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg Macitentan.

Für Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil und Tadalafil wurden die relevanten Dosierungen (mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation bei Erwachsenen) den entsprechenden Fachinformationen entnommen [2-5]. Aus der Multiplikation dieser Werte mit der jeweiligen sich aus Tabelle 3-10 ergebenden Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (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, Schachtel (N1) mit 30 Filmtabletten à 10 mg, AVP 3.793,86 €	3.575,97 €
Therapiealternativen		
Bosentan (Tracleer®)	PZN: 02461604, Schachtel (N2) mit 56 Filmtabletten à 125 mg, AVP 3.290,37 €	3.101,23 €
Ambrisentan (Volibris®)	PZN: 00886110, Schachtel (N1) mit 30 Filmtabletten à 10 mg AVP 3.701,13 €	3.368,08 €
Sildenafil (Revatio®)	PZN: 01055434, Schachtel (N2) mit 90 Filmtabletten à 20 mg, AVP 858,59 €	809,86 €
Tadalafil (Adcirca®)	PZN: 05908916, Schachtel (N2) mit 56 Filmtabletten à 20 mg, AVP 841,13 €	793,37 €
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH festgelegte Herstellerabgabepreis für Opsumit® zur Markteinführung ist in Tabelle 3-11 angegeben. Der resultierende Apothekenverkaufspreis für die Einzelpackung ist auf der Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Opsumit® in der Packungsgröße mit 30 Filmtabletten à 10 mg Macitentan beträgt 3.793,86 € (inkl. 19 % MwSt.). Neben dieser Packung wird noch eine weitere Packung mit 15 Filmtabletten à 10 mg eingeführt. Hierbei handelt es sich um eine Klinikpackung, womit sie für die hiesigen Betrachtungen irrelevant ist. Damit ist die Packung mit 30 Filmtabletten die Basis für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten (JTK).

Für die Wirkstoffe, die die Therapiealternativen in der betrachteten Indikation darstellen, sind jeweils unterschiedliche Packungen in Deutschland zugelassen. Diese werden an dieser Stelle nicht vollständig aufgeführt. Es wird stattdessen der Weg zur Ermittlung der jeweils günstigsten Packung für die einzelne Alternative (Wirkstoff) beschrieben.

Zunächst wurden in der Lauer-Taxe jeweils die gemeldeten Packungen pro Wirkstoff ermittelt und in ein Excel-Datenblatt kopiert (Zugriff und Recherche am 06.01.2014). Danach wurden

die im Folgenden beschriebenen Filterregeln sowie anschließend Regeln zur Bestimmung der günstigsten Packung angewandt. Dabei sind für die einzelnen Wirkstoffe nur die Regeln angewandt worden, die für ein eindeutiges Ergebnis nötig waren. Das Ergebnis dieses Vorgehens ist die jeweils günstigste Packung pro Wirkstoff, die in den vorstehenden Tabellen (Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-11) jeweils angeführt ist.

Filterregeln:

1. Packungen werden nicht berücksichtigt, wenn diese nicht im Vertrieb sind oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind.
2. Packungen werden nicht berücksichtigt, die (re-)importiert wurden.
3. Packungen werden nicht berücksichtigt, die nicht der gesuchten Darreichungsform entsprechen.

Regeln zur Bestimmung der günstigsten Packung:

- A. Bestimmung der Wirkstoffmenge pro Packung
- B. Bestimmung des Apothekenverkaufspreis (VK – AVP-Synonym in der Lauer-Taxe) pro Wirkstoffeinheit
- C. Bestimmung der günstigsten Packung (VK pro Wirkstoffeinheit)

Die Einzelpreise der Packungen sind in Tabelle 3-11 dargestellt. Für die in der Lauer-Taxe bereits gemeldeten Präparate wurden die jeweiligen Abschläge der Preisinformation (Online-Version 01.01.2014) entnommen. Hierin kann neben den gesetzlichen Rabatten für den pharmazeutischen Unternehmer (pU) und den Apotheker auch ein Preismoratorium nach §130a Abs. 3a SGB V (Preiserhöhung) enthalten sein.

Es wurden zur Berechnung der Jahrestherapiekosten auf dem Markt befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Mit den angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden zur Ermittlung der GKV-Kosten auf den AVP angerechnet:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (7 % des tatsächlichen Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)¹⁰ bzw. nach § 130a, Abs. 3b SGB V (aktuell 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preiserhöhung)

¹⁰ Hier wird bereits mit dem zukünftig als höchstwahrscheinlich angenommenen Zwangsrabatt in Höhe von 7 % gerechnet. Diese zum 01.04.2014 angekündigte Erhöhung des Zwangsrabattes befindet sich derzeit im Gesetzgebungsverfahren, so dass die Bestimmung der JTK unter Berücksichtigung dieser Erhöhung am realistischsten scheint.

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs.1 SGB V (1,80 € für verschreibungspflichtige Präparate)

Der von Actelion Pharmaceuticals Deutschland gesetzte Listenpreis (ApU) beträgt 3.087 € für die Packung mit 30 Filmtabletten à 10 mg. Nach Berücksichtigung des Apothekenzuschlags und der MwSt. sowie nach Abzug sämtlicher gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich als tatsächliche Kosten für die GKV 3.575,97 € (vergleiche Tabelle 3-11). Der Großhandelszuschlag fällt hier wie auch für Bosentan nicht an, da die Arzneimittel direkt vom pU an die Apotheken geliefert werden. Der Ausschluss des Großhandels aus der Distributionskette gründet sich auf § 52b Abs. 2 AMG. Hier heißt 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.“

Der Grund hierfür liegt in den Maßnahmen, die im Risk-Management-Plan und in den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, beschrieben werden (vgl. Abschnitt 3.4). Konkret handelt es sich hierbei um die Implementation eines kontrollierten Distributionsystems, mit dem Ziel, den Ärzten, die Macitentan zu verordnen beabsichtigen, ein Verschreiber-Kit vor der ersten Verordnung zukommen zu lassen und sie somit über die Bedingungen der Macitentan-Anwendung zu informieren. Voraussetzung hierfür ist die patientenbezogene Direktanforderung der Arznei über die Apotheke.

Tabelle 3-12: Arzneimittel-Jahrestherapiekosten

Bezeichnung der Therapie	Packung	GKV-Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte in €	Jahrestherapiekosten
Zu bewertendes Arzneimittel			
Macitentan (Opsumit®)	PZN: 10131105, Schachtel (N1) mit 30 Filmtabletten à 10 mg	3.575,97 €	43.627 €
Therapiealternativen			
Bosentan (Tracleer®)	PZN: 02461604, Schachtel (N2) mit 56 Filmtabletten à 125 mg	3.101,23 €	40.316 €
Ambrisentan (Volibris®)	PZN: 00886110, Schachtel (N1) mit 30 Filmtabletten à 10 mg; PZN: 01467220, Schachtel (N1) mit 30 Filmtabletten à 5 mg	3.368,08 €	41.091 €
Sildenafil (Revatio®)	PZN: 01055434, Schachtel (N2) mit 90 Filmtabletten à 20 mg	809,86 €	9.880 €
Tadalafil (Adcirca®)	PZN: 05908916, Schachtel (N2) mit 56 Filmtabletten à 20 mg	793,37 €	10.314 €
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG.			

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 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

Tabelle 3-13: 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				
Blutdrucküberwachung Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III	Grundpauschale Labormedizin	4	4
		Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT; Bilirubin gesamt) (vor Behandlungsbeginn)	1	1
		Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT; Bilirubin gesamt) (alle vier Wochen)	13,04	13,04
		Test Hämoglobinwert (vor Behandlungsbeginn)	1	1
		Test Hämoglobinwert (Monat 1–4: monatlich., danach 1 x pro Quartal)	6	6

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
		Gynäkologische Grundpauschale	0,560	0,560
		Schwangerschaftstest (vor Behandlungsbeginn)	0,140	0,140
		Schwangerschaftstest (mtl.)	1,825	1,825
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzeption	0,280	0,280
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	0,228	0,228
		Blutdrucküberwachung	4	4
Therapiealternativen				
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.	Grundpauschale Labormedizin	4	4
		Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT) (vor Behandlungsbeginn)	1	1
		Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT) (alle vier Wochen)	13,04	13,04
		Test Hämoglobinwert (vor Behandlungsbeginn)	1	1
		Test Hämoglobinwert (Monat 1–4: monatlich, danach 1 x pro Quartal)	6	6
		Gynäkologische Grundpauschale	0,560	0,560
		Schwangerschaftstest (vor Behandlungsbeginn)	0,140	0,140
		Schwangerschaftstest (mtl.)	1,825	1,825
		Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Verschreibung und Einlage	0,028	0,028
		Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Kontrolle in Zusammenhang mit der lokalen Antikonzeption	0,280	0,280
Arzneimittel Kontrazeption (lokal)	0,028	0,028		

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
		Überwachung bei Flüssigkeitsretention (z. B. Gewichtszunahme, 1 x pro Q)	4	4
Ambrisentan (Volibris®)	Ambrisentan ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit.	Grundpauschale Labormedizin	4	4
		Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT) (vor Behandlungsbeginn)	1	1
		Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT und GOT) (alle vier Wochen)	13,04	13,04
		Test Hämoglobinwert (Monat 1 und 3 nach Behandlungsbeginn, danach 1 x pro Quartal)	4	4
		Gynäkologische Grundpauschale	0,560	0,560
		Schwangerschaftstest (vor Behandlungsbeginn)	0,140	0,140
		Schwangerschaftstest (mtl.)	1,825	1,825
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzeption	0,280	0,280
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	0,228	0,228
		Überwachung bei Flüssigkeitsretention (z. B. Gewichtszunahme, 1 x pro Q)	4	4
Sildenafil (Revatio®)	Sildenafil ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	Grundpauschale Labormedizin	4	4
		Gynäkologische Grundpauschale	0,280	0,280
		Schwangerschaftstest (vor Behandlungsbeginn)	0,140	0,140
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzeption	0,280	0,280
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	0,228	0,228
		Überwachung bei Flüssigkeitsretention (z. B. Gewichtszunahme, 1 x pro Q)	4	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
Tadalafil (Adcirca®)	Tadalafil ist angezeigt zur Behandlung der PAH der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen.	Grundpauschale Labormedizin	4	4
		Gynäkologische Grundpauschale	0,280	0,280
		Schwangerschaftstest (vor Behandlungsbeginn)	0,140	0,140
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzepktion	0,280	0,280
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	0,228	0,228
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Grundsätzlich basieren Art und Häufigkeit der oben genannten zusätzlichen GKV-Leistungen, d. h. Laboruntersuchungen oder Monitoring- und Sicherheitsmaßnahmen auf Angaben der jeweiligen Fachinformation [1-5].

Bei Opsumit® (Macitentan) handelt es sich um ein Medikament mit oraler Verabreichung, welches der Patient selbstständig einnehmen kann. Somit entfallen Verabreichungskosten beruhend auf Materialverbrauch (z. B. Infusionsbesteck) sowie die Inanspruchnahme von Personal.

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 [6]). 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 [7]. Somit ist dieses Intervall auch maßgeblich für Macitentan, d. h. 13,04 Mal pro Jahr (= 365 Tage / 7 Tage / 4 Wochen). Die Wertebestimmung vor Beginn der Therapie muss hinzuaddiert werden.

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 [6].

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 in 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 Therapietauglichkeit der erkrankten Person sicherzustellen. 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 zulasten der GKV vor Beginn der Behandlung und dann einmal pro Zyklus (unterstellt mit 28 Tagen, d. h. 13,04 Mal pro Jahr) ein Schwangerschaftstest (GOP 32132) durchgeführt wird. Der Schwangerschaftstest vor Behandlungsbeginn wird allerdings aus der Kostenbetrachtung herausgenommen, da er bei allen betrachteten Behandlungsalternativen anfällt.

Außerdem ist für eine wirkungsvolle Kontrazeption zu sorgen. Da keine weiteren Angaben über die Beschaffenheit der Verhütungsmethode in der Fachinformation gemacht werden, wird hier von der Verschreibung oral hormonaler Antikonception („Pille“) als aus GKV-Sicht günstigster Variante ausgegangen. Die oral hormonale Antikonception ist zulasten 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 [8, 9]. Die Grundpauschale ist aufgrund des Schwangerschaftstests pro Zyklus viermal pro Jahr anzusetzen. Die Kontrolluntersuchungen richten sich nach den einzelnen Methoden. Im Fall hormoneller Antikonception sind dies die halbjährliche gynäkologische Untersuchung einschließlich Blutdruckmessung, zytologischer Untersuchung des Portio-Abstrichs und mikroskopischer Untersuchung des Nativabstrichs des Scheidensekrets [10], abzurechnen über die GOP 01827 und GOP 19311 [6, 11].

Alle zusätzlichen GKV-Kosten im Bereich Gynäkologie fallen nur bei weiblichen Erkrankten im gebärfähigen Alter an. Deren Zahl in der PAH-Population wurde wie folgt bestimmt: In

der COMPERA-Studie zu Macitentan wird innerhalb der PAH-Population das Verhältnis von Männern zu Frauen mit 1:1,8 angegeben [12]. Das bedeutet einen Frauenanteil von ca. 64,3 %. Bei diesen muss noch eine Unterscheidung in gebärfähig und nicht gebärfähig vorgenommen werden. In der hier betrachteten Population sind laut Macitentan-Anwendungsgebiet nur Erwachsene enthalten, d. h. Personen, die das 18. Lebensjahr vollendet haben. Wird unterstellt, dass ältere Frauen nicht mehr gebärfähig sind, muss hier eine Grenze bestimmt werden. Es wird hier unterstellt, dass die Trennung bei Vollendung des 49. Lebensjahres unternommen werden kann; damit gelten Frauen bis einschließlich zum 49. Lebensjahr als gebärfähig und Frauen darüber als nicht mehr gebärfähig. In der COMPERA-Studie betrug diese Alterskohorte in der Gesamtpopulation 21 %. Es wird unterstellt, dass sich die Altersverteilung bei beiden Geschlechtern gleich verhält [12]. Daraus folgt, dass bei ca. 13,5 % der betrachteten Population die gynäkologischen Positionen in Ansatz zu bringen sind. Damit ist z. B. die Grundpauschale 0,54-mal pro Patient anzusetzen ($4 \times 0,643 \times 0,21 = 0,54$). 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 präparatspezifisch angesehen werden.

Bei den Behandlungsalternativen fallen folgende zusätzlichen GKV-Leistungen an:

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

Bei der Kontrazeption wird hier die lokale Variante angegeben. Als lokales Kontrazeptivum gilt z. B. die Hormonspirale (z. B. MIRENA[®] Intrauterinpessar). 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 4–6 Wochen mit Ultraschall (GOP 33044) [10]. Die Arzneimittelkosten der Spirale sind aus den oben beschriebenen Gründen ebenfalls zulasten 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.

Bei der Behandlung mit Ambrisentan werden die Aminotransferasen und die Überwachung der Flüssigkeitsretention analog zu Bosentan untersucht und damit auch hier in Ansatz gebracht [3].

Die Kontrazeption folgt dem Modus von Macitentan.

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, die oral hormonale Kontrazeption und einen Schwangerschaftstest vor Behandlungsbeginn. Dieser geht aber aus oben beschriebenen Gründen nicht in die Berechnung ein. Die geforderte Überwachung von Flüssigkeitsretentionen ist hier zu behandeln wie oben beschrieben [5].

Bei Tadalafil fallen lediglich die gynäkologischen Leistungen von oral hormonaler Kontrazeption und eines Schwangerschaftstests vor Behandlungsbeginn (wird auch hier nicht mitberechnet) wie bereits bei Sildenafil beschrieben an [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT + GOT und Bilirubin gesamt)	0,75 €
Test Leberenzyme (Aminotransferasen: GPT + GOT)	0,50 €
Schwangerschaftstest	1,30 €
Gynäkologische Grundpauschale	14,69 €
Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzeption	8,62 €
Arzneimittelkosten Kontrazeption (oral hormonal)	24,90 €
Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Verschreibung und Einlage	6,58 €
Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Kontrolle in Zusammenhang mit der lokalen Antikonzeption	22,90 €
Arzneimittelkosten Kontrazeption (lokal)	179,88
Quellen: [6, 13-15]	

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

Für die dargestellten Laborparameter und ärztlichen Leistungen stellen die im EBM-Katalog aufgeführten Eurowerte oder die mit dem aktuellen Punktwert i. H. v. 0,1013 Euro multiplizierten Punkte die Kosten pro Untersuchung für die GKV dar [6, 14].

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – EBM-Details

Bezeichnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung	GOP	Bemerkungen
Test Leberenzym (Aminotransferasen: GPT + GOT und Bilirubin gesamt)	32070, 32069, 32058	GOP je 0,25 €
Test Hämoglobinwert	32038	GOP 0,25 €
Gynäkologische Grundpauschale	08211	145 Punkte
Schwangerschaftstest	32132	1,30 €
Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkol. Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzeption	01827, 19311	85 Punkte: 27 Punkte + 58 Punkte
Kontrazeptiva (lokal) – gynäkol. Verschreibung und Einlage	08330	65 Punkte
Kontrazeptiva (lokal) – gynäkol. Kontrolle in Zusammenhang mit der lokalen Antikonzeption	01827, 19311, 33044	226 Punkte: 27 Punkte + 58 Punkte + 141 Punkte

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 und Desogestrel ausgewählt [16]. Als Filterregeln zur Ermittlung der günstigsten Packung sowohl für die oral hormonale wie auch die lokale Variante wurden erneut die unter Abschnitt 3.3.3 beschriebenen angewandt. Auch das Schema zur Ermittlung der tatsächlichen GKV-Kosten folgt dem unter Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Vorgehen, da es sich auch hier ausschließlich um Rx-Präparate handelt. Das Ergebnis der jeweils günstigsten Packung kann in unten stehender Tabelle abgelesen werden:

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten der Kontrazeption

Produkt	AVP in €	ApU in €	Summe der gesetzl. Rabatte	Tats. GKV-Kosten in €	Benötigte Pack. pro Jahr	AM-JTK	13,5 % der Population
FEANOLLA 75 ¹ Mikrogramm	27,48 €	13,05 €	2,58 €	24,90 €	1,6	40,57 €	5,48 €
MIRENA ²	191,69 €	142,93 €	11,81 €	179,88 €	0,2	35,98 €	4,86 €
¹) Filmtabletten, N3, 6 × 28 St., PZN 3080873 ²) Intrauterinpessar, N3, 1 St., PZN 8452658 Quellen: [17-19]							

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (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 3-17: 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	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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III	Test Leberenzym (Aminotransferasen: GPT + GOT und Bilirubin gesamt) (vor Behandlungsbeginn)	0,75 €	658 €–5.363 €
		Test Leberenzym (Aminotransferasen: GPT + GOT und Bilirubin gesamt) (alle vier Wochen)	9,78 €	8.574 €–69.904 €
		Gynäkologische Grundpauschale	7,93 €	6.956 €–56.712 €
		Schwangerschaftstest (mtl.)	2,29 €	2.006 €–16.358 €
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzeption	2,33 €	2.041 €–16.641 €
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	5,48 €	4.803 €–39.159 €
		Summe	28,55 €	25.039 €–204.137 €
Therapiealternativen				
Bosentan (Tracleer®)	Bosentan ist indiziert zur Behandlung der	Test Leberenzym (Aminotransferasen: GPT + GOT) (vor Behandlungsbeginn)	0,50 €	439 €–3.575 €

Bezeichnung der Therapie	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
		Test Leberenzym (Aminotransferasen: GPT + GOT) (alle vier Wochen)	6,52 €	5.716 €–46.603 €
		Gynäkologische Grundpauschale	7,93 €	6.956 €–56.712 €
		Schwangerschaftstest (mtl.)	2,29 €	2.006 €–16.358 €
		Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Verschreibung und Einlage	0,18 €	156 €–1.270 €
		Kontrazeptiva (lokal) – gynäkologische Kontrolle in Zusammenhang mit der lokalen Antikonzepktion	6,18 €	5.422 €–44.208 €
		Arzneimittel Kontrazeption (lokal)	4,86 €	4.259 €–34.726 €
		Summe	28,45 €	24.955 €–203.452 €
Ambrisentan (Volibris®)	Ambrisentan ist zur Behandlung von Erwachsenen mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit.	Test Leberenzym (Aminotransferasen: GPT + GOT) (vor Behandlungsbeginn)	0,50 €	439 €–3.575 €
		Test Leberenzym (Aminotransferasen: GPT + GOT) (alle vier Wochen)	6,52 €	5.716 €–46.603 €
		Gynäkologische Grundpauschale	7,93 €	6.956 €–56.712 €
		Schwangerschaftstest (mtl.)	2,29 €	2.006 €–16.358 €
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzepktion	2,33 €	2.041 €–16.641 €
		Arzneimittelkosten Kontrazeption (oral hormonal)	5,48 €	4.803 €–39.159 €
		Summe	25,04 €	21962 €–179048 €
Sildenafil (Revatio®)	Sildenafil ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.	Gynäkologische Grundpauschale	3,97 €	3.478 €–28.356 €
		Kontrazeptiva (oral hormonal) - Gynäkologische Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzepktion	2,33 €	2.041 €–16.641 €
		Arzneimittelkosten Kontrazeption (oral hormonal)	5,48 €	4.803 €–39.159 €
		Summe	11,77 €	10.322 €–84.156 €
Tadalafil	Tadalafil ist	Gynäkologische Grundpauschale	3,97 €	3.478 €–28.356 €

Bezeichnung der Therapie	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
		Kontrazeptiva (oral hormonal) – gynäkologische Verschreibung und Kontrolle in Zusammenhang mit der oral hormonalen Antikonzepktion	2,33 €	2.041 €–16.641 €
		Arzneimittel Kontrazeption (oral hormonal)	5,48 €	4.803 €–39.159 €
		Summe	11,77 €	10.322 €–84.156 €

Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Macitentan (Opsumit®)	Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-/NYHA-Klassen II–III	43.537 €	38.181.555 €–311.286.337 €

Therapiealternativen			
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 €
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 €
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 €
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: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG.			

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 sollten 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

Zurzeit werden in Deutschland in der PAH überwiegend Arzneimittel aus den Wirkstoffgruppen der ERAs (Bosentan und Ambrisentan) und der PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil und Tadalafil) eingesetzt [20].

Für die Gruppe der ERAs ist 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. Im Gegensatz dazu wird bei den inzidenten, d. h. therapie-naiven Patienten eine fast vollständige Übernahme der Versorgungsanteile der ERAs durch Macitentan angenommen, da für dieses Arzneimittel als einziges in der Gruppe der ERAs Langzeitdaten zu klinisch und patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. Insgesamt wird 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 ERAs behandelt würden. Dies gilt für Patienten sowohl mit Mono- als auch mit Kombinationstherapie.

Im Gegensatz zu Patienten, die nach dem heutigen Stand der Medizin mit ERAs behandelt würden, ist bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit PDE-5-Inhibitoren entweder bereits durchgeführt oder noch initiiert wird, davon auszugehen, dass auch nach Einführung von Macitentan keine Umstellung der Therapie stattfinden wird. Es wird daher angenommen, dass Macitentan in diesem Versorgungsbereich zu keiner Verschiebung der Versorgungsanteile führt.

In Bezug auf die ERA-Monotherapie zeigt die bereits in der Herleitung von Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland verwendete Auswertung von COMPERA, dass von den 778¹¹ in der Zielpopulation ausgewerteten Patienten 104 mit einer ERA-Monotherapie behandelt wurden [12]. Dies entspricht einem Prozentsatz von 13,4 %. Ein ähnlicher Wert ergibt sich auch aus den Daten von IMS[®] LRx: Hier wurden im Jahr 2012 im Mittel 1.212 von 4.713 Patienten in der Gesamtstichprobe mit entweder Bosentan (Tracleer[®]) oder Ambrisentan (Volibris[®]) als Monotherapie behandelt [21]. Dies entspricht einem relativen Anteil von 25,7 %.

Geht man davon aus, dass die in Tabelle 3-6 hergeleitete Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation der Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten im Jahr 2012 entspricht, ergibt sich dementsprechend für das genannte Jahr ein Versorgungsanteil von ca. 170–1.400 Patienten,¹² die eine ERA-Monotherapie erhielten. Die genannte Obergrenze stimmt hierbei weitestgehend mit der Anzahl der Patienten überein, die sich aus den Angaben des Arzneiverordnungsreports (AVR) ableiten lassen. Dieser berichtet, dass 2012 0,7 Mio.

¹¹ Umfasst 113 inzidente und 665 prävalente Patienten.

¹² Die Berechnung der Versorgungsanteile erfolgte nach der Formel: $\frac{13,4\% + 25,7\%}{2} \times \text{Prävalenz}$, wobei Prävalenz die Spanne von 877–7.150 GKV-Patienten in der Zielpopulation beschreibt. Die Ergebnisse dieser Berechnung und die Ergebnisse der folgenden Berechnungen sind gerundet angegeben.

DDD an Bosentan in Deutschland verordnet wurden [20]. Unter Annahme einer kontinuierlichen Behandlung (365 Tage) ergibt sich hieraus eine Anzahl von ca. 1.900 Patienten. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Angabe, die ebenfalls näherungsweise zur Bestimmung der Versorgungsanteile der ERAs herangezogen werden könnte, durch verschiedene Unsicherheiten belegt ist. Wie bereits der AVR selbst anmerkt, entsteht eine gewisse Unsicherheit u. a. dadurch, dass „ein Teil der Verordnungen [...] durch die weitere Indikation ‚Reduktion neuer digitaler Ulzerationen bei systemischer Sklerose‘ bedingt sein“ könnte [20], wodurch es zu einer Überschätzung der Anzahl mit Bosentan behandelter PAH-Patienten kommt. Weiterhin ist aus den Angaben des AVR auch nicht ersichtlich, welchen Anteil die Kombinationstherapie an der Anzahl der berichteten Gesamtverordnungen von Bosentan darstellt. Andererseits ist die Anzahl der Patienten, die im Jahr 2011 mit Ambrisentan behandelt wurden, im AVR nicht berichtet, was zu einer möglichen Unterschätzung der tatsächlichen Versorgungssituation führen könnte.

Legt man wie bereits beschrieben eine Übernahmerate von 66–80 % der nach heutigem Kenntnisstand mit ERAs behandelten Patienten zugrunde, ergibt sich aus der vorgenannten Schätzung der Versorgungsanteile nach COMPERA und IMS[®] LRx nach 5 Jahren entsprechend ein Versorgungsanteil der Macitentan-Monotherapie von ca. 115–1.120 Patienten.¹³ Als zusätzliche Annahme gilt hierbei, dass sich weder die Prävalenz (vgl. Abschnitt 3.2.3) noch der Anteil der ERA-Monotherapie über den prognostizierten Zeitraum wesentlich verändert.

Die Auswertung der derzeitigen Versorgungsanteile der ERA in der Kombinationstherapie erfolgte ebenfalls anhand der Daten von COMPERA und IMS[®] LRx. Die COMPERA-Auswertung gibt hierzu an, dass 362 der 778¹⁴ in der Zielpopulation ausgewerteten Patienten eine Kombinationstherapie mit einem ERA erhalten [12], während dies in der IMS[®]-LRx-Stichprobe bei 796 von insgesamt 4.713 Patienten der Fall war [21]. Dies entspricht einem gemittelten relativen Anteil von 46,5 % (COMPERA) bzw. 16,9 % (IMS[®] LRx). Bezogen auf die in Tabelle 3-6 hergeleitete Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich also ein Versorgungsanteil der ERAs in der Kombinationstherapie von ca. 280–2.270 Patienten.¹⁵

Unter Annahme einer Übernahmerate von 66–80 % der nach heutigem Stand der Wissenschaft mit ERAs behandelten Patienten ergibt sich aus der vorgenannten Schätzung der Versorgungsanteile nach COMPERA und IMS[®] LRx nach 5 Jahren entsprechend ein Versorgungsanteil der Macitentan-Kombinationstherapie von ca. 185–1.815 Patienten.¹⁶

¹³ Spanne: 66 % × 170 Patienten bis 80 % × 1.400 Patienten.

¹⁴ Umfasst 205 inzidente und 142 prävalente Patienten.

¹⁵ Die Berechnung der Versorgungsanteile erfolgte nach der Formel: $\frac{46,5\% + 16,9\%}{2} \times \text{Prävalenz}$, wobei Prävalenz die Spanne von 877–7.150 GKV-Patienten in der Zielpopulation beschreibt.

¹⁶ Spanne: 66 % × 280 Patienten bis 80 % × 2.270 Patienten.

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 [1]. Da die PAH selbst jedoch grundsätzlich als Kontraindikation für Schwangerschaft zu sehen ist [1], 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 [1]. Diese sind jedoch ebenfalls in den Fachinformationen von Ambrisentan (Volibris[®]) [3] und Bosentan (Tracleer[®]) [2] 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.¹⁷ Die in der Studie beobachtete Abbruchrate von 19,4 % unterscheidet sich somit nicht von der Abbruchrate wie sie für ERAs allgemein in der PAH beobachtet wurde [23]. Es wird daher nicht von einem Einfluss der Abbruchraten auf die Versorgungsanteile ausgegangen.

Anwendung im stationären/ambulanten Bereich

Eine Beurteilung des möglichen Anteils der Anwendung von Macitentan im stationären im Vergleich zum ambulanten Bereich ist indirekt über die Betrachtung der Verordnungen der Wirkstoffe Bosentan und Ambrisentan in den beiden Bereichen möglich. Die IMS-Arzneimittelverbrauchsdatenbank von 2013 weist hierzu aus, dass 2012 im Mittel 4,4 % der Gesamtverordnungen von Bosentan und 5,1 % der Gesamtverordnungen von Ambrisentan im stationären Bereich vorgenommen wurden [24]. Da sich die Verteilung von Macitentan voraussichtlich nicht wesentlich von den beiden genannten Wirkstoffen unterscheiden wird, ist davon auszugehen, dass auch hier nicht mehr als etwa 5 % der Verordnungen – und damit ein vernachlässigbar geringer Anteil – im stationären Bereich stattfinden werden.

¹⁷ Die Anzahl aller Therapieabbrüche ist in Tabelle 11 des Studienberichtes von SERAPHIN [22] 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.

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.

Ausgehend von der in diesem Abschnitt beschriebenen Prognose der Versorgungsanteile wird prognostiziert, dass 5 Jahre nach Markteinführung 115–1.120 Patienten mit Macitentan in Monotherapie und 185–1.815 mit Macitentan in Kombinationstherapie behandelt werden. Hieraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 300–2.935 Patienten, die in 5 Jahren voraussichtlich mit Macitentan behandelt werden. Die Jahrestherapiekosten wären daher nicht wie in Tabelle 3-18 aufgeführt mit 38.181.555 €–311.286.337 €, sondern mit 13.060.965 €–127.779.776 € anzunehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten der zu bewertenden und vergleichbarer Therapien

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

Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-5]. Der durchschnittliche Jahresverbrauch aller Arzneimittel wurde ebenfalls aus den Angaben der jeweiligen Fachinformation ermittelt.

Die Preisinformationen für alle Arzneimittel, ausgenommen Macitentan, wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe am 06.01.2014 (online) festgestellt. Der Herstellerabgabepreis für Macitentan entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des Gesetzes zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung sowie das Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler (PharmAbschlG 2011) wurden im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen [1-5].

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 [6, 8-11, 13-19]. Zur Bestimmung des Prüfintervals der Aminotransferase-Werte wurden die aktuellen Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz aus dem Jahr 2011 herangezogen [7]. Die Abschätzung des Anteils gebärfähiger Frauen erfolgte anhand der Auswertungen der COMPERA-Studie [12].

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.

Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Prognose der Übernahme von Versorgungsanteilen durch Macitentan erfolgte aufgrund von Extrapolationen durch Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Zur Bestimmung der aktuellen Versorgungsanteile der ERAs in Mono- und Kombinationstherapie wurden die Auswertungen des COMPERA-Registers und von IMS[®] LRx herangezogen [12, 21]. Als Vergleichswert diente eine Bestimmung der Versorgungsanteile von Bosentan im Jahr 2012, die aus dem Arzneiverordnungsreport 2013 abgeleitet wurde [20].

Mögliche Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile von Macitentan (Opsumit[®]) in Form möglicher Kontraindikationen wurden anhand der Fachinformation von Opsumit[®] identifiziert [1]. Diese wurden den entsprechenden Kontraindikationen von Ambrisentan und Bosentan gegenübergestellt [2, 3]. Die Therapieabbrüche wurden für Macitentan aus der entsprechenden Rate in der SERAPHIN-Studie [22] abgeleitet und der durchschnittlichen Therapieabbruchrate aller ERAs im COMPERA-Register gegenübergestellt [23].

Die Notwendigkeit einer Differenzierung der Versorgungsanteile zwischen ambulantem und stationärem Bereich für Macitentan wurde anhand der Situation von Bosentan und Ambrisentan abgeschätzt. Hierzu wurde auf Marktforschungsdaten von IMS Health [24] zurückgegriffen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Fachinformation Opsumit[®] 10 mg Filmtabletten - Stand Dezember 2013.
2. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer[®] 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris[®] 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Lilly Deutschland GmbH (2008): ADCIRCA[®] 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

5. Pfizer Pharma GmbH (2005): Revatio[®] 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2012 [Zugriff: 13.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2014): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [Zugriff: 07.01.2014]. URL: www.kbv.de/EBM_Gesamt_1Q2014.pdf.
7. Ghofrani H. A., Distler O., Gerhardt F., Gorenflo M., Grunig E., Haefeli W. E., 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.
8. Bundessozialgericht (1990): Schädigung der Leibesfrucht - Erkrankung der werdenden Mutter - Hauptmittel - Verordnungsfähiges Arzneimittel. Aktenzeichen 3 RK 18/88. [Zugriff: 04.07.2013]. URL: http://www.lexsoft.de/cgi-bin/lexsoft/tk_sec.cgi?chosenIndex=UAN_nv_1005&xid=82632.
9. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (2007): Arzneimittel aktuell - Verordnung von Kontrazeptiva. [Zugriff: 04.07.2013]. URL: http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Verordnung/A-Z/07-2-38-WIS-Verordnungsfhigkeit_Kontrazeptiva-AM_aktuell.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2011): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch. [Zugriff: 04.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-557/ESA-RL_2011-07-21.pdf.
11. Halstrick C. (2007): Verordnung von hormonalen Kontrazeptiva als GKV-Leistung? Wann droht ein Arzneimittelregress? . Frauenarzt; 48(8)
12. Huscher D., Hoepfer M., Pittrow D. (2014): Auswertung der COMPERA-Daten vom 05.01.2014.
13. Bewertungsausschuss (2013): Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 4 SGB V in seiner 304. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung) zur ausgabenneutralen Anhebung des Orientierungswertes nach § 87 Abs. 2e SGB V und zur Angleichung von Orientierungswert und kalkulatorischem Punktwert mit Wirkung zum 1. Oktober 2013. [Zugriff: 11.11.2013]. URL: <http://www.kbv.de/8157.html>.
14. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung, Deutsche Krankenhausgesellschaft (2013): Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2014. [Zugriff: 29.11.2013]. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2014.pdf.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2013): Honorar - Änderung des Punktwertes ab 01.01.2014. [Zugriff: 13.12.2013]. URL: <http://www.kbv.de/43871.html>.
16. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) des AOK-Bundesverbandes GbR (2013): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. [Zugriff: 04.07.2013]. URL: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_amtl_atc-index_0113.zip.
17. Bayer Vital GmbH (1996): MIRENA[®] Intrauterinpeessar mit Hormonabgabe; Fachinformation. Stand: März 2011 [Zugriff: 04.07.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Bayer Schering Pharma (2005): Microlut[®] 0,03 mg überzogene Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2007 [Zugriff: 04.07.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

19. Aliud Pharma (1982): Furosemid AL 40/-500; Fachinformation. Stand: Februar 2011 [Zugriff: 02.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Schwabe Ulrich, Paffrath Dieter (2013): Arzneiverordnungs-Report 2013 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer Berlin.
21. IMS Health (2013): IMS[®] LRx - Auswertung zu Arzneimittelverordnungen in der PAH
22. Rubin Lewis, Simmonneau Gerald, Channick Richard, Delcroix Marion, Galie Nazzareno, Ghofrani Ardeschir, et al. (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. VERTRAULICH.
23. Hoepfer M., Pittrow D., Huscher D., Hoppenz R. (2013): Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension. Analysis Date: 1. June 2013.
24. IMS Health (2013): IMS Arzneimittelverbrauchsdatenbank 2013.

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 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.

Gegenanzeigen

Macitentan (Opsumit®) sollte nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 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 × ULN

Warnhinweise

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

Leberfunktion

Ein Anstieg der Leber-Aminotransferasewerte (AST, ALT) wurde mit einer PAH und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs) 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 $> 2 \times \text{ULN}$ 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 ERAs 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 ERAs 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 sollte 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

Interaktionen

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). 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).

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).

Hormonale Kontrazeptiva: Auch wenn keine spezifischen Studien zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit hormonalen Kontrazeptiva durchgeführt wurden, beeinflusste Macitentan nicht die Exposition mit anderen CYP3A4-Substraten wie Sildenafil. Daher ist keine reduzierte Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva zu erwarten.

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 oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da der EPAR zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossier noch nicht vorlag, werden stattdessen die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Macitentan, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission [2] aufgeführt. Die im EPAR beschriebenen Bedingungen oder Einschränkungen werden voraussichtlich identisch zu den Angaben im Zulassungsbescheid sein.

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Macitentan beschrieben, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, sind im Zulassungsbescheid beschrieben:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird mit den zuständigen nationalen Behörden die Einzelheiten eines kontrollierten Distributionssystems abstimmen und wird dieses System jeweils auf nationaler Ebene implementieren, um sicherzustellen, dass alle Ärzte, die beabsichtigen, Macitentan zu verschreiben und/oder abzugeben, vor der ersten Verschreibung des Produktes ein Verschreiber-Kit mit folgendem Inhalt erhalten:

- Die Fachinformation von Opsumit®

- Eine Verschreibungsscheckliste
- Eine Informationsbroschüre (healthcare professional brochure, HCP) über Opsumit®
- Patientenerinnerungskarte

Die Verschreibungsscheckliste soll die Verordner an Kontraindikationen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen sowie die folgenden Kernelemente erinnern:

- Patienten die notwendigen Informationen zum sicheren Gebrauch des Arzneimittels zur Verfügung zu stellen.
- Sicherzustellen, dass Frauen im gebärfähigen Alter vor Therapiebeginn mit Macitentan nicht schwanger sind und zuverlässige Kontrazeption anwenden.
- Patienten die Patientenkarte zu übergeben.
- Die Notwendigkeit Schwangerschaftstests zu Beginn der Therapie und anschließend monatlich sowie Kontrollen der Hämoglobinspiegel und der Leberfunktion.

Die HCP soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Das Patienten die Voraussetzungen für die sichere Anwendung von Opsumit® erfüllen sollen.
- Das Risiko von Anämien, Hepatotoxizität und Teratogenität sowie die Notwendigkeit zuverlässiger Kontrazeption.
- Die Notwendigkeit zu Therapiebeginn:
 - und monatlich Schwangerschaftstests durchzuführen.
 - und regelmäßig die Hämoglobinspiegel zu kontrollieren.
 - und regelmäßig die Leberfunktion zu kontrollieren.
 - die Patienten darauf hinzuweisen, dass sie jede mögliche Schwangerschaft während der Anwendung von Opsumit® unmittelbar berichten sollen.

Die Patientenerinnerungskarte für Patienten, bei denen Opsumit® verordnet wird, soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Das Opsumit® in Tieren teratogen ist.
- Das schwangere Frauen Opsumit® nicht anwenden dürfen.
- Das Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Kontrazeption anwenden müssen.
- Die Notwendigkeit monatlicher Schwangerschaftstests
- Die Notwendigkeit regelmäßiger Blutkontrollen, da Opsumit® eine Verringerung des Hämoglobinspiegels verursacht.
- Die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Leberfunktion, da Opsumit® hepatotoxisches Potential besitzt.

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 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.

Da der EPAR zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vorlag, werden in diesem Kapitel die entsprechenden Informationen aus dem CHMP Assessment Report dargestellt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Angaben mit dem EPAR nahezu übereinstimmen werden.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und im CHMP Assessment Report [3] beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen finden sich in Tabelle 3-19.

Tabelle 3-19: 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, Verschreibungscheckliste)	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, Verschreibungscheckliste, 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, Verschreibungscheckliste, 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 pädiatrische 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 Gebrauchsinformation	Keine	Umgesetzt
Fehlende Erkenntnisse zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten	<u>Fachinformation</u> Aussage in Abschnitt 4.2 Aufnahme in die Gebrauchsinformation	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 Gebrauchsinformation	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 Gebrauchsinformation	Keine	Umgesetzt
Fehlende Erkenntnisse zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung 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.

3.4.4 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, dem CHMP Assessment Report oder der Zulassungsbescheinigung abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Macitentan (Opsumit®) bekannt.

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 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 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 [1], dem Zulassungsbescheid [2] und dem CHMP Assessment Report [3] von Macitentan (Opsumit®).

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Fachinformation Opsumit® 10 mg Filmtabletten - Stand Dezember 2013.
2. Europäische Kommission (2013): Commission implementing decision of 20.12.2013 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Opsumit - macitentan" an orphan medicinal product for human use - VERTRAULICH.
3. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (2013): CHMP assessment report Opsumit - International non-proprietary name: Macitentan - VERTRAULICH.