

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Macitentan gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.10.2016 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan, als Monotherapie oder in Kombination, im Vergleich zu einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Funktionsklassen II bis III.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Macitentan

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	als Mono- oder Kombinationstherapie zur Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bis III	patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten herangezogen.

#### Ergebnisse

Der pU hat keine Studien identifiziert, die eine Ableitung des Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Dennoch legt der pU die Zulassungsstudie SERAPHIN zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Macitentan vor. Die Darstellung des Nutzens von Macitentan hat für die Bewertung des Zusatznutzens jedoch keine Relevanz.

#### *Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SERAPHIN*

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

mit Macitentan 3 mg (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt.

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

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

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

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

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

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Macitentan.

Tabelle 3: Macitentan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
als Mono- oder Kombinationstherapie zur Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bis III	patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2014 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Macitentan festgestellt. Die Abweichung ist allerdings in der Sondersituation der damaligen Orphan-Bewertung begründet. Bei dieser erfolgt keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, sondern ausschließlich eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien, unabhängig davon, ob die in der jeweiligen Zulassungsstudie verwendete Vergleichstherapie zweckmäßig ist.