

IQWiG-Berichte – Nr. 476

Macitentan
(pulmonal arterielle Hypertonie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A16-67
Version: 1.0
Stand: 09.01.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Macitentan (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.10.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-67

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Gertrud Egger
- Lisa Junge
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Katrin Nink
- Christoph Schürmann
- Anja Schwalm
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Macitentan, Hypertonie – Pulmonale, Nutzenbewertung

Keywords: Macitentan, Hypertension – Pulmonary, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Informationsbeschaffung.....	7
2.3.2 Studienpool des pU	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	12
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	13
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	13
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	13
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	13
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	14
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	14
2.7.2.3.2 Studienpool	16
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	17
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	17
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	17
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	17
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	20
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	20
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	20
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	20
3	Kosten der Therapie	21
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	21
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	24
3.2.1	Behandlungsdauer	24
3.2.2	Verbrauch	24
3.2.3	Kosten.....	26
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6	Versorgungsanteile	28
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	28
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	29
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	29
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	29
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
5	Literatur	33

Anhang A – Charakterisierung der Zulassungsstudie SERAPHIN..... 37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Macitentan.....	4
Tabelle 3: Macitentan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Macitentan.....	7
Tabelle 5: Macitentan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 6: Macitentan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	30
Tabelle 9: Charakterisierung der Zulassungsstudie SERAPHIN – RCT, direkter Vergleich: Macitentan vs. Placebo	37
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Macitentan vs. Placebo	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EPAR	European Public Assessment Report
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonist
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase-5
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Macitentan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Macitentan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.10.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 ^a
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 (≥ 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 ^a	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.

2.2 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 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Macitentan

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Macitentan (Stand zum 29.08.2016)
- bibliografische Recherche zu Macitentan (letzte Suche am 12.09.2016)
- Suche in Studienregistern zu Macitentan (letzte Suche am 25.08.2016)
- bibliografische Recherche zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 12.09.2016)
- Suche in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 25.08.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Macitentan (letzte Suche am 19.10.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der ebenfalls keine relevante Studie identifiziert.

2.3.2 Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung hat der pU keine Studien identifiziert, die eine Ableitung des Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben würde. Der pU selbst beschreibt in seinem Dossier, dass in keiner Studie „die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist“. Infolgedessen sei ein direkter oder ein indirekter Vergleich von Macitentan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage von RCT nicht möglich.

Damit liegen übereinstimmend mit dem pU keine relevanten RCT zur Ableitung eines Zusatznutzens von Macitentan vor.

Beschreibung der Zulassungsstudie SERAPHIN

Der pU legt dennoch die Zulassungsstudie SERAPHIN [3-9] zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Macitentan vor.

Die Darstellung des Nutzens von Macitentan hat für die Bewertung des Zusatznutzens keine Relevanz. Dennoch wird die Studie SERAPHIN nachfolgend kurz charakterisiert, um zu verdeutlichen, dass die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der SERAPHIN-Studie nicht möglich ist.

Die Studiencharakteristika der Studie SERAPHIN sowie Angaben zur Intervention (inklusive erlaubter / verbotener Begleitmedikation) sind tabellarisch in Anhang A dargestellt.

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 (≥ 12 Jahre) mit symptomatischer PAH der WHO-Funktionsklassen II bis IV eingeschlossen. Macitentan ist gemäß Fachinformation jedoch ausschließlich für erwachsene Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III zugelassen [10], sodass möglicherweise einzelne Patienten nicht zulassungsgemäß behandelt wurden. Dies betrifft jedoch nur 2,7 % (< 18 Jahren) bzw. 1,9 % (WHO-Funktionsklasse IV) der Studienteilnehmer.

Insgesamt wurden 742 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Macitentan 3 mg² (250 Patienten), Macitentan 10 mg (242 Patienten) oder Placebo (250 Patienten) zugeteilt.

² Eine Dosierung von 3 mg/Tag ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher nicht weiter betrachtet.

Macitentan 10 mg wurde dabei in der Studie zulassungsgemäß 1-mal/Tag oral verabreicht [10]. Die mediane Behandlungsdauer betrug 118,4 Wochen im Macitentan-Arm (10 mg) und 101,3 Wochen im Placebo-Arm.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SERAPHIN

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.

Bei der Studie SERAPHIN handelt es sich – wie vom pU selbst dargestellt – um eine placebokontrollierte Studie. Zu Studienbeginn wurde die Therapie im Interventionsarm durch die Gabe von Macitentan erweitert. Im Kontrollarm war keine Erweiterung vorgesehen – es wurde lediglich zusätzlich Placebo verabreicht. Das Fortführen einer bereits bestehenden PAH-spezifischen Therapie (z. B. mit Iloprost, oralen PDE-5-Inhibitoren) war in der Studie erlaubt, wenn die Patienten seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eine stabile Dosierung erhalten hatten. Während 36,3 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn keine PAH-spezifische Medikation erhielten, waren 63,7 % der Patienten mit einer PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt (überwiegend Sildenafil-Monotherapie [57,6 %]). Vom Einsatz einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH ohne eine dokumentierte Verschlechterung der PAH wurde im Studienverlauf dringend abgeraten. Zudem waren einige Arzneimittel zur Behandlung der PAH in der Studie explizit ausgeschlossen (z. B. Endothelin-Rezeptorantagonisten [ERA], parenterale Prostanoiden, siehe Tabelle 10) und durften nur bei Verschlechterung der Erkrankung eingesetzt werden. Dabei war der Einsatz von ERA erst nach Absetzen der Studienmedikation erlaubt. Eine Verschlechterung der PAH in Verbindung mit einer neuen Behandlung war zudem als primäres Endpunktereignis definiert (siehe Tabelle 9).

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

Durchführbarkeit einer direkt vergleichenden Studie von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In Modul 4 A, Abschnitt 4.4.1 führt der pU 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 (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1).

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 [11,12].

Ableitung eines Zusatznutzens durch den pU

Obwohl der pU selbst feststellt, dass der Nachweis eines Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im direkten noch im indirekten Vergleich auf Basis von RCT möglich ist, leitet er dennoch basierend auf „qualitativen Vorteilen von Macitentan“ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation ab.

Zur Begründung der „qualitativen Vorteile von Macitentan“ zieht er insbesondere die Ergebnisse der placebokontrollierten Studie SERAPHIN heran und verweist auf die „klinisch relevanten Verbesserungen gegenüber Placebo“, die sich aus seiner Sicht für verschiedene Endpunkte der Studie SERAPHIN gegenüber einer Behandlung mit Placebo zeigen. Wie oben jedoch bereits ausgeführt, lassen sich aus der placebokontrollierten Studie SERAPHIN keine Aussagen zum Zusatznutzen von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Zudem sieht der pU „klinische und patientenrelevante Vorteile“ gegenüber einzelnen Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (z. B. anderen 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 [13], COMPASS-2 [14]). Diese selektiven Darstellungen einzelner Studienergebnisse sind jedoch für die Nutzenbewertung nicht relevant. Der pU selbst führt in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.1 zudem aus, dass die Studien AMBITION und COMPASS-2 zu sehr von der Studie SERAPHIN abweichen (z. B. hinsichtlich Studienpopulation, Studiendauer, Endpunktdefinitionen), sodass eine „vergleichende Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit zweier Arzneimittel“ im indirekten Vergleich daher nicht möglich sei.

Darüber hinaus sieht der pU die Tatsache, dass Macitentan bereits 2,5 Jahre nach Markteinführung einen Jahresumsatz von > 50 Millionen €erreicht hat und einen Marktanteil am Gesamt-Markt der Endothelin-Rezeptorantagonisten von 36 % hat, als Bestätigung dafür, „dass Macitentan auch in der klinischen Praxis ein patientenrelevanter Zusatznutzen beigemessen wird“. Sowohl der erzielte Jahresumsatz als auch der Grad der Marktdurchdringung sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten des pU zur Begründung der „qualitativen Vorteile“ von Macitentan nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Macitentan abzuleiten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan bei erwachsenen Patienten mit PAH hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Macitentan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Macitentan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Dieser gibt zwar an, dass der Nachweis eines Zusatznutzens von Macitentan weder im direkten noch im indirekten Vergleich auf Basis von RCT möglich sei. Dennoch leitet er einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Macitentan ab, ohne dafür geeignete Daten vorzulegen.

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 [15,16]. 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.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan zur Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklassen II bis III hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

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

Dabei sind gemäß den Vorgaben des G-BA folgende Hinweise zu beachten:

- Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation entweder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Kalziumkanalblockern angesprochen haben oder nicht vasoreaktiv waren.
- Es wird davon ausgegangen, dass für therapienaive Patienten eine Kombinationstherapie in der Regel nicht angezeigt ist.
- Es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.
- Der Wirkstoff Riociguat wird aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen und ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgenommen.

Der pU gibt an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen.

Abweichend von der Festlegung des G-BA ist der pU der Auffassung, dass auch der Wirkstoff Riociguat als mögliche Therapiealternative der patientenindividuellen Therapie berücksichtigt werden müsse. Der pU begründet das damit, dass Riociguat in der praktischen Anwendung ausreichend bewährt sei und der G-BA in einer vorangegangenen Bewertung von Selexipag im gleichen Anwendungsgebiet Riociguat als mögliche Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt habe. Die abweichende Einschätzung des pU ist jedoch ohne Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens der Mono- und Kombinationstherapie von Macitentan in der Langzeitbehandlung von Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II bis III gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus). Die Bewertung soll auf Basis von RCT unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Die Studiendauer soll mindestens 6 Monate betragen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird gefolgt.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE sowie CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat in MEDLINE und CENTRAL die Suche durch eine zeitliche Limitierung ab dem Jahr 2000 stark eingeschränkt, die der pU weder in der Methodik zu den Kriterien für den Einschluss von Studien noch in der Informationsbeschaffung erläutert.

Zudem hat der pU in MEDLINE die Suche mit der Limitierung auf „Humans“ eingeschränkt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen können dadurch nicht identifiziert werden [17].

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat für die Suche nach Wirkstoffen nur die Wirkstoffnamen, nicht aber die Wirkstoffcodes verwendet. Eine sensitive Suche nach Arzneimittelstudien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sollte neben dem Wirkstoffnamen auch den Wirkstoffcode beinhalten [18].

Des Weiteren hat der pU in der Strategie für die Suche in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen nicht die Suchfelder angegeben, die durchsucht worden sind. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten Studien von Macitentan gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel und für Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf

Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Macitentan findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine relevanten Studien.

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil, Tadalafil, Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol findet sich ebenfalls bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Der pU hat zudem nach Studien mit dem Wirkstoff Riociguat gesucht. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet, da der pU selbst keine Studien für den indirekten Vergleich identifiziert hat.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass er keine geeigneten RCT zum Nachweis des Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren konnte, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

Der pU legt dennoch in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1 die placebokontrollierte Zulassungsstudie SERAPHIN vor. Er weist jedoch selbst darauf hin, dass diese Studie nicht zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens geeignet ist, da die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell optimierte Therapie) in der Studie nicht untersucht wurde.

Der pU zieht die Studie SERAPHIN jedoch für die Darstellung des medizinischen Nutzens von Macitentan heran. Er leitet zudem unter Einbezug der Daten dieser Studie verschiedene qualitative Vorteile von Macitentan ab, die nach seiner Auffassung einen Zusatznutzen grundsätzlich begründen. Da es sich bei der Studie SERAPHIN jedoch nicht um eine Studie zum Vergleich von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, lassen sich daraus keine Aussagen zum Zusatznutzen von Macitentan ableiten (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten RCT vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Macitentan herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Macitentan herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU gibt zwar an, keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Macitentan heranzuziehen. Allerdings leitet er dennoch basierend auf von ihm als „qualitativ“ bezeichneten Vorteilen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Dazu zieht er in Abschnitt 4.4.1 in Modul 4 A seines Dossiers Ergebnisse seiner placebokontrollierten Zulassungsstudie sowie einzelne Ergebnisse weiterer Studien im Anwendungsgebiet heran. Die vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Argumentation des pU wird daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass der Nachweis des Zusatznutzens von Macitentan weder im direkten noch im indirekten Vergleich auf Basis von RCT möglich sei, da er die Planung und Durchführung einer direkt vergleichenden Studie von Macitentan gegenüber einer patientenindividuell optimierten Therapie für nicht möglich halte.

Der pU bezieht sich dabei unter anderem auf die Dossierbewertung von Perampanel aus dem Jahr 2014, in der ein mögliches Studiendesign zum direkten Vergleich von Perampanel mit einer patientenindividuellen antiepileptischen (Zusatz-)Therapie skizziert wurde [19].

Der pU führt aus, dass anders als im Fall von Perampanel die Festlegung einer patientenindividuell optimierten Therapie in der komplexen Behandlung der PAH zu nicht interpretierbaren Ergebnissen führen würde.

- Als Hauptargumente führt er insbesondere an, dass aufgrund der verschiedenen Darreichungsformen der PAH-spezifischen Arzneimittel (oral, inhalativ, parenteral) und der damit verbundenen aufwendigen logistischen Umsetzung der Placebogabe die Studie nicht verblindet werden könne und dies zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen würde.
- Zudem zweifelt der pU an, ob eine adäquate Randomisierung möglich sei, wenn die für jeden Patienten individuell optimierte Therapie vorab durch den Arzt festgelegt würde. Da keine objektiven Kriterien zur Einstellung der PAH-spezifischen Therapie bestehen, wäre der Arzt „letztlich vollkommen frei die aus seiner Sicht am besten geeignete Therapie zu wählen“. Er könnte damit auch ohne Kenntnis der Randomisierung einen starken Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen.
- Problematisch sei ebenfalls, dass der Arzt ggf. im Interventionsarm eine Monotherapie als optimale Therapie ansetzen könnte, während er bei Patienten im Vergleichsarm eine Kombinationstherapie wählen würde, was den wahren Effekt des Prüfpräparates maskieren würde.
- Zusätzlich sei eine Studie, die den deutschen Versorgungskontext abbilden soll, im Wesentlichen auf Zentren in Deutschland sowie auf solche, in denen ein mit Deutschland vergleichbarer Therapiestandard sichergestellt ist, zu beschränken. Für eine aktiv kontrollierte Studie müsste zudem eine große Anzahl an Patienten rekrutiert werden, um einen signifikanten Therapieeffekt nachweisen zu können, und dies sei bei einer Beschränkung der Studienzentren auf Deutschland realistischweise nicht möglich.

Alle vom pU aufgeführten Argumente stellen die Durchführbarkeit einer RCT zum direkten Vergleich von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage.

Auch eine offene Studie kann für die Bewertung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der potenziell verzerrenden Aspekte herangezogen werden. Die Tatsache, dass der Arzt sich patientenindividuell frei für eine Therapie bzw. ein Therapieregime entscheiden kann, entspricht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist in einer potenziell relevanten Studie anzustreben. Diese Situation spiegelt zudem den Versorgungsalltag wider. Von einer bewussten Beeinflussung der Ergebnisse ist dabei – insbesondere bei der Festlegung der geeigneten Therapie vor der Randomisierung – nicht auszugehen. Die Tatsache, dass ein patientenindividueller Vergleich auch bedeuten kann, dass einige Patienten eine Monotherapie und andere Patienten eine Kombinationstherapie erhalten, stellt ebenfalls keine Limitation einer potenziellen Studie dar. Im Gegenteil impliziert eine patientenindividuell optimierte Therapie sogar, dass der Arzt sich frei für alle verfügbaren Arzneimittel(kombinationen) entscheiden kann. Auch die notwendige Fallzahl einer Studie sowie der Durchführungsort sprechen nicht gegen die Durchführbarkeit einer für die

Nutzenbewertung relevanten, direkt vergleichenden RCT. So werden regelmäßig für die Nutzenbewertung multinationale Studien herangezogen und die Fallzahl ist letztlich auch von der Effektgröße abhängig.

Ein Studiendesign mit einem Vergleich gegenüber einer Standardtherapie ist nicht nur denkbar, sondern wird vom pU zurzeit auch selbst im Rahmen einer (offenen) RCT an Kindern mit PAH durchführt, in der Macitentan mit einer Standardbehandlung verglichen wird [11,12].

Zusammenfassend wird der Argumentation des pU, dass eine direkt vergleichende RCT von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich sei, nicht gefolgt.

Der pU leitet abschließend einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Macitentan ab und bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise dabei auf die von ihm als „qualitativ“ bezeichneten Vorteile von Macitentan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Macitentan vor (siehe Abschnitte 2.3). Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die vom pU benannten „qualitativen Vorteile“ von Macitentan gegenüber (einzelnen Komponenten) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf Basis seiner Argumentation von „qualitativen Vorteilen“ leitet der pU für alle Patienten im Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Macitentan ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Macitentan eingesetzt.

Der pU identifiziert zwar in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.1 auf Basis der aktuellen Leitlinie zur Behandlung der PAH der European Society of Cardiology und der European Respiratory Society [20] 4 Studien und diskutiert deren potenzielle Eignung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da die Studien allerdings nicht im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden, und der pU selbst diese Studien als nicht geeignet für einen indirekten Vergleich einschätzt, werden die Ausführungen des pU zu diesen Studien nicht kommentiert.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Macitentan herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der PAH stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Macitentan als Monotherapie oder in Kombination indiziert für die Langzeitbehandlung bei erwachsenen Patienten mit PAH WHO-Funktionsklasse II bis III [21].

Die Zulassung schließt Patienten mit idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern ein [21].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht sowohl in Monotherapie als auch in Kombination ein Bedarf an Arzneimitteln mit nachgewiesener Langzeitwirkung auf patientenrelevante Endpunkte bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Sicherheit.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert, dass die Daten zur Prävalenz der Zielpopulation mit einer hohen Heterogenität belegt sind, sodass eine Punktschätzung für Deutschland nicht sinnvoll erscheint. Er geht im Folgenden daher von einer Prävalenzspanne aus, die sich aus den Daten eines Registers für Patienten mit pulmonaler Hypertonie (COMPERA Registers) [22] als Untergrenze und den Daten einer Analyse von Verordnungen PAH-spezifischer Medikamente (IMS-LRx-Analyse) [23] als Obergrenze zusammensetzt.

Untergrenze

Das COMPERA-Register enthielt gemäß der Angaben im Dossier zum Datenstand 01.11.2015 die Daten von 2569 Patienten mit PAH, davon 2031 Patienten aus Deutschland. Zur Berechnung der Untergrenze wurden Patienten mit einer Diagnose einer PAH (Gruppe 1 der Dana-Point-Klassifikation) im Jahr 2014 berücksichtigt, die vor dem 01.01.2014 in einem deutschen Zentrum des COMPERA-Registers eingeschrieben waren. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten, deren letzte Dokumentation vor dem 01.01.2014 lag und bei denen daher nicht klar war, ob sie zu dem für die Erhebung der Prävalenz ausschlaggebenden Zeitpunkt noch lebten (n = 653). Der pU berechnet so eine Prävalenz von 835 Patienten mit PAH in Deutschland im Jahr 2014.

Unter der Annahme einer gleichen Verteilung von privat und gesetzlich versicherten Patienten in der Bevölkerung und im COMPERA-Register ermittelt der pU eine Anzahl von 725 GKV-Patienten mit PAH.

Im Weiteren grenzt der pU die Zielpopulation gemäß der Fachinformation auf Patienten mit WHO-Funktionsklassen II und III ein [21]. Aus den Daten des COMPERA-Registers ermittelt er hierfür einen Anteil von 89 %. Daraus ergibt sich eine Prävalenz im Jahr 2014 von 644 GKV-Patienten.

Obergrenze

Bei IMS-LRx handelt es sich um eine kommerzielle IMS-Health-Datenbank, die in anonymisierter Form patientenindividuell und arztübergreifend in der GKV abgerechnete Rezepte für rezeptpflichtige Medikamente erfasst. Zur Berechnung der Obergrenze werden Patienten berücksichtigt, bei denen im Jahr 2014 mindestens ein Rezept eines oder mehrerer PAH-typischer Arzneimittel (Opsumit, Tracleer, Volibris, Revatio, Adcirca, Adempas, Ventavis, Ilomedin, Remodulin und Thelin) abgerechnet wurde. Aus den monatlich erhobenen Abrechnungsdaten ergeben sich im Mittel für das Jahr 2014 5471 Patienten.

Da die Datenbank nur etwa 60 % der GKV-Patienten abdeckt, multipliziert der pU diese Zahl mit dem Faktor 1,75. Hieraus ergeben sich 9575 GKV-Patienten.

Eine Bereinigung der Patientenzahlen um die Patienten in den WHO-Funktionsklassen I und IV wird nicht durchgeführt, da dies auf Grundlage der Angaben in der Datenbank nicht möglich ist. Der pU verweist jedoch darauf, dass alle in der Datenbank erfassten Arzneimittel nur in den WHO-Funktionsklassen II und III zugelassen sind. Verordnungen von Epoprostenol, welches auch für Patienten in der WHO-Funktionsklasse IV zugelassen ist, werden in der Datenbank nicht erfasst. Laut pU wird Epoprostenol jedoch nur bei sehr wenigen Patienten und nahezu ausschließlich als Teil einer Kombinationstherapie verabreicht. Er geht daher davon aus, dass die Nichtberücksichtigung keinen wesentlichen Einfluss auf die Schätzung der Prävalenz hat.

Mittels der beschriebenen Vorgehensweisen ermittelt der pU eine Anzahl von 644 bis 9575 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU kann nicht vollständig nachvollzogen werden.

Die Berechnung der Untergrenze basiert auf Zahlen des COMPERA-Registers, die im Dossier zu Selexipag ebenfalls herangezogen wurden [24]. Diese lassen sich jedoch dem angehängten Analysebericht des COMPERA-Registers nicht entnehmen, der auf dem Datenstand vom 02.08.2015 beruht [22]. Zudem sind die Zahlen des COMPERA-Registers aus folgenden Gründen, wie der pU selbst einräumt, mit Unsicherheit behaftet:

- Zentren, die im Jahr weniger als 10 Patienten beisteuern, können sich nicht beteiligen.
- Die Teilnahme der Patienten ist freiwillig. Auch regelmäßig einschließende Zentren sind nicht verpflichtet, jeden Patienten in das Register zu melden.
- Die Definition der PAH ist im COMPERA-Register sehr eng gefasst. Die Analyse wurde auf Patienten mit PAH (Gruppe 1 der Dana-Point-Klassifikation) beschränkt.
- Das COMPERA-Register berücksichtigt nur Patienten mit einem Therapiebeginn ab 2007. Dieser darf zudem nicht länger als 3 Monate zurückliegen. Somit werden Patienten mit Therapiebeginn vor 2007 oder mit einem Therapiebeginn > 3 Monate im Register nicht erfasst.
- Etwa 650 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da deren letzte Dokumentation vor dem 01.01.2014 lag.

Insgesamt stellt diese Auswertung also, wie der pU selbst ausführt, eine Unterschätzung der Zielpopulation dar.

Das methodische Vorgehen zur Berechnung der Obergrenze der GKV-Zielpopulation ist auf Grundlage der Ausführungen des pU im Dossier und der eingereichten IMS-Analyse im Umfang von einer Seite nicht abschließend beurteilbar. Der pU liefert lediglich einzelne Ergebnisse, ein Analysebericht wurde nicht mitgeliefert. Es fehlen Informationen zum methodischen Vorgehen, die eine Beurteilung der Qualität der Analyse und deren Übertragbarkeit auf die GKV-Population erlauben würden [25,26]. Unklar bleiben insbesondere folgende Punkte:

- inwieweit die in die IMS-LRx-Datenbank eingeschlossenen Patienten repräsentativ für die Gesamtheit der GKV-Patienten sind und ob die vorgenommene Hochrechnung auf das Gesamtkollektiv der Patienten in der GKV mit dem Faktor 1,75 angemessen ist,
- warum, auch wenn die in der Analyse berücksichtigten Medikamente nur in der Indikation PAH zugelassen sind, keine zusätzliche Validierung der Ergebnisse anhand der ICD-Diagnose erfolgte,
- weshalb nur eine Verordnung eines PAH-spezifischen Medikaments für den Einschluss in die Analyse ausreichte.

Zusammenfassend stellt die vom pU berechnete Untergrenze vermutlich eine Unterschätzung dar. Die vom pU berechnete Obergrenze ist aus den genannten Kritikpunkten nicht abschließend bewertbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Laut pU existieren nur wenige Untersuchungen zur Epidemiologie der PAH und innerhalb dieser finden sich keine Hinweise auf wesentliche Veränderungen von Inzidenz und Prävalenz der PAH. Ein Vergleich der Anzahl der Patienten für die Jahre 2012 bis 2014 auf Basis der Arzneimittelverordnungsdaten der IMS-LRx-Datenbank lässt auf eine Steigerung der

Patientenzahl von im Mittel ca. 10 % pro Jahr schließen [23]. Als mögliche Gründe führt der pU die Verfügbarkeit weiterer effektiver Therapien und die dadurch zunehmende Verbesserung der Überlebenszeit der Patienten an.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie für Macitentan festgelegt. Der pU weist die Kosten für folgende Arzneimittel in Monotherapie sowie daraus bestehende Kombinationstherapien aus:

- ERA: Bosentan, Ambrisentan
- PDE-5-Inhibitoren: Sildenafil, Tadalafil
- Prostanoid: Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol

Des Weiteren stellt der pU die Kosten für Riociguat und Selexipag dar. Riociguat wird gemäß der Festlegung des G-BA aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen und ist daher von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen. Der pU gibt zudem an, dass Selexipag nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sei. Dies erscheint aufgrund der kurzen Marktverfügbarkeit von Selexipag plausibel. Daher werden die diesbezüglichen Angaben des pU in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [21,27-35]. Der pU geht für Macitentan sowie die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Macitentan, Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil und Tadalafil entsprechend den Fachinformationen [21,27,31,32,34].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Iloprost zur Inhalation entsprechen im Wesentlichen der Fachinformation [29,30]. Demnach wird der Verbrauch von Iloprost mit 2,5 bis 5 µg pro Einzelinhalation und mit 6 bis 9 Einzelinhalationen pro Tag angegeben. Pro Einzelinhalation

ist je nach Vernebler der komplette Inhalt einer Ampulle mit 1 oder 2 ml in die Verneblerkammer zu geben. Im Vernebler verbliebene Lösungsreste sind zu verwerfen [29,30]. Der pU berechnet die Kosten für den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Einzelinhalation.

Die Dosis von Treprostinil sollte laut Fachinformation individuell unter ärztlicher Aufsicht auf eine optimale Erhaltungsdosis eingestellt werden [35]. Dabei sollte die empfohlene initiale Infusionsrate von 1,25 ng/kg/min in den ersten 4 Wochen der Behandlung schrittweise um 1,25 ng/kg/min wöchentlich und dann um 2,5 ng/kg/min wöchentlich gesteigert werden. Weiterhin gibt die Fachinformation an, dass die mittleren Dosen in den Nachuntersuchungsphasen der klinischen Studien nach 12 Monaten bei 26 ng/kg/min, nach 24 Monaten bei 36 ng/kg/min und nach 48 Monaten bei 42 ng/kg/min lagen.

Der pU legt seinen Berechnungen für das 2. Jahr einen Verbrauch von anfänglich 40 ng/kg/min Treprostinil zugrunde, der im Laufe des Jahres kontinuierlich auf 42,6 ng/kg/min gesteigert wird. Dies entspricht einem Gutachten der Uniklinik Köln zufolge der Dosierung laut medizinischer Expertise [36,37]. Unter Annahme des Durchschnittsgewichtes eines Erwachsenen laut Statistischem Bundesamt von 76,3 kg [38] ergibt sich ein Verbrauch von 4,39 mg bis 4,68 mg pro Tag. Unter Zugrundelegung einer Packung mit 200 mg Wirkstoff ermittelt der pU einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 8,42 Durchstechflaschen.

Entsprechend der Angaben der Fachinformation kann der individuelle Verbrauch von Treprostinil sowohl niedriger als auch deutlich höher liegen. Zudem beachtet der pU nicht die Haltbarkeit der Durchstechflasche nach Anbruch von 30 Tagen [35], wodurch sich bei der vom pU angenommenen Dosierung ein höherer Verbrauch ergibt.

Die Dosierung von Epoprostenol wird im Rahmen einer stationär durchzuführenden Kurzzeitdosierung bestimmt und richtet sich nach der maximal tolerierten Infusionsrate [28,33]. Dabei wird die Dosis ausgehend von einer Infusionsrate von 2 ng/kg/min schrittweise um 2 ng/kg/min erhöht, bis der maximale hämodynamische Nutzen erreicht wird oder bis dosislimitierende pharmakologische Effekte auftreten. Der pU legt seinen Berechnungen eine Dosierung von 16 ng/kg/min zugrunde (entsprechend rund 1,76 mg pro Tag bei Annahme eines Durchschnittsgewichtes von 76,3 kg) und begründet dies mit Angaben aus der Literatur [39]. Der individuelle Verbrauch von Epoprostenol kann sowohl niedriger als auch höher liegen. Der Leitlinie der European Society of Cardiology und der European Respiratory Society zufolge liegt die individuelle Dosierung zumeist zwischen 20 und 40 ng/kg/min [20].

Der pU ermittelt den Verbrauch von Epoprostenol auf Basis der Präparate Epoprostenol Rotexmedica einerseits und Veletri andererseits. Ersteres kann bei Verwendung eines kalten Infusionsbeutels über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden verwendet werden; im Falle, dass kein tragbares Kaltbeutelssystem verwendet werden kann, ist die Verabreichungszeit auf 12 Stunden begrenzt [33]. Unter Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs legt der pU

seinen Berechnungen 2 Durchstechflaschen in der Wirkstärke 1,5 mg zugrunde. Für Veletri besteht die Möglichkeit, die verdünnte Lösung bei 2 bis 8° C bis zu 8 Tage aufzubewahren [28]. Der pU nimmt daher an, dass bei Anwendung von Veletri kein Verwurf entsteht, wenn die Zubereitung durch eine Apotheke erfolgt. Bei Zubereitung der Infusionslösung durch den Patienten nimmt der pU an, dass Verwurf entsteht und 2 Durchstechflaschen je 1,5 mg pro Tag verbraucht werden.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Macitentan, Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil, Tadalafil und Epoprostenol (Epoprostenol Rotexmedica) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2016 wieder. Epoprostenol (Veletri) ist erstmals mit Stand vom 01.10.2016 in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

Die vom pU angegebenen Kosten von Iloprost für den Verbrauch von einer Ampulle mit 2 ml pro Inhalation und von Treprostinil für eine Infusionslösung in der Wirkstärke 200 mg entsprechen ebenfalls dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2016.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Insgesamt sind die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht vollständig nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt für Macitentan, Bosentan und Ambrisentan die Kosten für die regelmäßige Kontrolle der Leberenzyme. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel. Für Frauen im gebärfähigen Alter (laut pU 13,8 % der Zielpopulation bezogen auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der Patienten im COMPERA-Register [22]) berücksichtigt der pU bei diesen Arzneimittel zudem Kosten für regelmäßig durchzuführende Schwangerschaftstests, gynäkologische Grundpauschalen und Kontrazeption. Die letzten beiden Leistungen setzt er auch für Sildenafil und Tadalafil an.

Für Iloprost berechnet der pU für das 2. Jahr auf Grundlage eines Gutachtens der Uniklinik Köln zusätzliche Kosten für einen zur Verabreichung notwendigen Vernebler und Aufziehspritzen [40]. In der Fachinformation wird auf verschiedene Druckluft- und Ultraschall-Verneblersysteme mit Dosierfunktion verwiesen [29,30]. Die vom pU berechneten Kosten für diese zusätzlichen Leistungen sind auf Basis der vom pU eingereichten Unterlagen nicht nachvollziehbar, z. B. die Auswahl des günstigsten Inhalators auf Basis des Gutachtens der Uniklinik Köln.

Treprostinil wird mittels subkutaner oder intravenöser Dauerinfusion angewendet [35], Epoprostenol wird als intravenöse Dauerinfusion appliziert [28,33]. Die damit einhergehenden Kosten berechnet der pU auf Grundlage von Gutachten der Uniklinik Köln [36,37,41]. Für die subkutane Anwendung von Treprostinil berücksichtigt der pU Kosten für das 2. Jahr eine ambulante Infusionspumpe, eine Reservepumpe und den damit einhergehenden weiteren medizinischen Sachbedarf (z. B. Aufziehspritzen und -kanülen). Für

die intravenöse Anwendung von Treprostinil und Epoprostenol weist er die entsprechenden Kosten für eine externe Infusionspumpe aus. Überdies stellt der pU für Treprostinil die Kosten einer implantierbaren Pumpe als weitere Möglichkeit der intravenösen Dauerinfusion dar. Je nach verwendetem Infusionssystem ergeben sich von den Angaben des pU abweichende Kosten. Bei Anwendung von Epoprostenol und Treprostinil mittels intravenöser Dauerinfusion berücksichtigt der pU stationäre Kosten für die Behandlung einer Sepsis, da diese von den Fachinformationen als Katheter-bedingte Infektion aufgeführt werden [28,33,35]. Diese Kosten sind jedoch nicht direkt mit der Anwendung von Epoprostenol bzw. Treprostinil verbunden und daher nicht bei der Kostenberechnung zu berücksichtigen. Des Weiteren fallen laut pU bei Anwendung von Epoprostenol und Treprostinil mittels intravenöser Dauerinfusion im 2. Jahr Kosten für 10 Patientenschulungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 33 745,26 € für Macitentan, mit 40 498,74 € für Bosentan, mit 40 848,66 € für Ambrisentan, mit 7783,65 € für Sildenafil und mit 10 360,30 € für Tadalafil. Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU weist die Jahrestherapiekosten pro Patient im 2. Jahr mit 69 820,19 € bis 104 730,29 € für Iloprost aus. Für den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Inhalation sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten (laut pU 69 754,49 € bis 104 631,74 €) plausibel. Unter Zugrundelegung eines Verbrauchs von einer Ampulle mit 1 ml pro Inhalation ergeben sich jedoch niedrigere Arzneimittelkosten. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (65,70 € bis 98,55 €) sind nicht nachvollziehbar.

Der pU weist die Jahrestherapiekosten pro Patient im 2. Jahr mit 181 435,09 € bis 208 455,27 € für Treprostinil aus. Da die Patienten gemäß Fachinformation individuell auf eine optimale Erhaltungsdosis eingestellt werden müssen, können sich sowohl ein höherer als auch ein niedrigerer Verbrauch ergeben als vom pU angesetzt und entsprechend abweichende Arzneimittelkosten (laut pU 181 435,09 €). Zudem beachtet der pU nicht, dass die Haltbarkeit der Durchstechflasche nach dem Öffnen auf 30 Tage begrenzt ist, wodurch sich bei der angenommenen Dosierung ein höherer Verbrauch ergibt. Je nach verwendetem Infusionssystem ergeben sich von den Angaben des pU (0 € bis 27 020,18 €) abweichende Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU weist die Jahrestherapiekosten pro Patient im 2. Jahr mit 83 891,09 € bis 131 994,28 € für Epoprostenol aus. Da die Patienten gemäß Fachinformation individuell auf eine optimale Erhaltungsdosis eingestellt werden müssen, können sich sowohl ein höherer als auch ein niedrigerer Verbrauch ergeben als vom pU angesetzt und entsprechend abweichende Arzneimittelkosten (laut pU 68 083,61 € bis 116 186,80 €). Je nach verwendetem Infusionssystem ergeben sich von den Angaben des pU (15 807,48 € bis 19 154,53 €) abweichende Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt den Versorgungsanteil von Macitentan in der Gruppe der Patienten, die mit einem ERA behandelt werden, 5 Jahre nach Markteinführung auf 66 % bis 80 %. Ausgehend von einer Analyse der Arzneimittelverordnungsdaten der IMS-LRx-Datenbank [23] würde dies laut pU etwa 2560 bis 3100 Patienten entsprechen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU berechnete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit großer Unsicherheit behaftet. Bei der vom pU berechneten Untergrenze ist tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen. Die Obergrenze ist aufgrund mangelnder Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertbar.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient von Macitentan, Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil und Tadalafil sind in der Größenordnung plausibel.

Die berechneten Arzneimittelkosten pro Jahr von Iloprost zur Inhalation im 2. Jahr für den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Inhalation sind plausibel. Pro Einzelinhalation ist je nach Vernebler der komplette Inhalt einer Ampulle mit 1 ml oder 2 ml in die Verneblerkammer zu geben. Unter Zugrundelegung eines Verbrauchs von einer Ampulle mit 1 ml pro Inhalation ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht nachvollziehbar.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient von Treprostinil und Epoprostenol können in Abhängigkeit der patientenindividuellen Dosierung und des angewendeten Infusionssystems sowohl höher als auch niedriger liegen als vom pU angegeben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Macitentan als Monotherapie oder in Kombination ist indiziert für die Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bis III.

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Macitentan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Macitentan	erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie mit WHO-Funktionsklasse II bis III	644–9575	Die vom pU berechnete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist mit großer Unsicherheit behaftet. Bei der vom pU berechneten Untergrenze ist tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen. Die Obergrenze ist aufgrund mangelnder Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertbar.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Macitentan	erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie mit WHO-Funktionsklasse II bis III	33 745,26	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in der Größenordnung plausibel.
Bosentan		40 498,74	
Ambrisentan		40 848,66	
Sildenafil		7783,65	
Tadalafil		10 360,30	
Iloprost		69 820,19 – 104 730,29	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten im 2. Jahr (69 754,49 €– 104 631,74 €) sind für den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Inhalation plausibel. Pro Einzelinhalation ist je nach Vernebler der komplette Inhalt einer Ampulle mit 1 oder 2 ml in die Verneblerkammer zu geben. Unter Zugrundelegung eines Verbrauchs von einer Ampulle mit 1 ml pro Inhalation ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (65,70 €bis 98,55 €) sind nicht nachvollziehbar.
Treprostinil		181 435,09 – 208 455,27	Die Jahrestherapiekosten pro Patient können in Abhängigkeit der patientenindividuellen Dosierung und des angewendeten Infusionssystems sowohl höher als auch niedriger liegen als vom pU angegeben.
Epoprostenol		83 891,09 – 131 944,28	
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

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

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

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

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

Besondere Notfallmaßnahmen ergaben sich aus der Fachinformation nicht.

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

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

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

- *Anämie*
- *Hepatotoxizität*
- *Teratogenität*
- *Symptomatische Hypotonie*
- *Thrombozytopenie*

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

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

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

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

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 17.10.2016 [Zugriff: 19.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1272/VerfO_2016-03-17_iK-2016-09-23.pdf.
3. *Actelion. A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group, Event-driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan (ACT-064992) on Morbidity and Mortality in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension. 2008. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00660179>.
4. *Actelion Pharmaceuticals L. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, event-driven, Phase III study to assess the effects of ACT-064992 on morbidity and mortality in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension. 2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002440-14.
5. *Actelion Pharmaceuticals L. AC-055-302/SERAPHIN: Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to improve cliNical outcome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Event-Driven, Phase III Study to Assess the Effects of Macitentan on Morbidity and Mortality in Patients with Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension. Studienbericht. VERTRAULICH. 2012.
6. *Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO et al. Effect of macitentan on hospitalizations: Results from the SERAPHIN trial. JACC: Heart Failure 2015; 3: 1-8.
7. *Mehta S, Sastry BK, Souza R, Torbicki A, Ghofrani HA, Channick RN et al. Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN trial. Chest 2016.
8. *Simonneau G, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: Insight from SERAPHIN. Eur Respir J [online] 2015; (6): 1711-1720. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/320/CN-01125320/frame.html>.
9. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369(9): 809-818.
10. Actelion. Opsumit 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. Actelion. A study to find out whether the medicine macitentan works in children with pulmonary arterial hypertension (PAH) (TOMORROW): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.2016 [Zugriff: 25.10.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02932410>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Selexipag; stenografisches Wortprotokoll [online]. 24.10.2016 [Zugriff: 10.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-241/2016-10-24_Wortprotokoll_Selexipag_D-236.pdf.
13. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015; 373(9): 834-844.
14. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015; 46(2): 405-413.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Macitentan [online]. 17.07.2014 [Zugriff: 28.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Macitentan [online]. 17.07.2014 [Zugriff: 28.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2030/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_BAnz.pdf.
17. Sladek RM, Tieman J, Currow DC. Searchers be aware: limiting PubMed searches to 'humans' loses more than you think. Intern Med J 2010; 40(1): 88-89.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Perampanel: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-16 [online]. 13.08.2014 [Zugriff: 19.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 235). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

20. *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2015; 37: 67-119.
21. *Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Opsumit® 10 mg Filmtabletten. 2013. (Band August 2015).
22. Huscher D. Statistical analyses requested by Actelion (Dr. Baum, 15.07.2015): COMPERA data of 02.08.2015 [online]. URL: <https://compera.org/>.
23. *I. M. S. Health. IMS® LRx - Source of Business: PAH v2.7 04/2015, Reiter: Combi_OnDrug_Total. VERTRAULICH. 2015.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selexipag (pulmonal arterielle Hypertonie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-36 [online]. 12.09.2016 [Zugriff: 23.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 433). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-36_Selexipag_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
25. Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen [online]. 08.2014 [Zugriff: 06.12.2016]. URL: http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GPS_revision2-final_august2014.pdf.
26. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. Standardisierte BerichtsROUTINE für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
27. *Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Tracleer® 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten. 2002. (Band August 2015).
28. *Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Veletri® 0,5 mg/ - 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016. (Band September 2016).
29. *Bayer Vital GmbH. Ventavis® 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler. 2003. (Band November 2014).
30. *Bayer Vital GmbH. Ventavis® 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler. 2003. (Band November 2014).
31. *GlaxoSmithKline GmbH, Co KG. Adcirca® 20 mg Filmtabletten. 2008. (Band März 2013).
32. *GlaxoSmithKline GmbH, Co KG. Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten. 2008. (Band November 2015).

33. *Panmedica. Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg. 2011. (Band Juli 2015).
34. *ratiopharm Gmb H. Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg Filmtabletten. 2016. (Band August 2016).
35. *O. M. T. Med GmbH & Co K. G. Remodulin 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung. 2012. (Band August 2014).
36. *Uniklinik Köln. Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin. 2015.
37. *Uniklinik Köln. Therapie und Versorgung mit Treprostinil intravenös in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin. 2015.
38. *Statistisches B. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [online]. [Zugriff: 03.08.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
39. *Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J 2014; 43: 1691-1697.
40. *Uniklinik Köln. Therapie und Versorgung mit Iloprost inhalativ in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin. 2015.
41. *Uniklinik Köln. Therapie und Versorgung mit Epoprostenol in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin. 2015.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

Anhang A – Charakterisierung der Zulassungsstudie SERAPHIN

Tabelle 9: Charakterisierung der Zulassungsstudie SERAPHIN – RCT, direkter Vergleich: Macitentan vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SERAPHIN (AC-055-302)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene und Kinder (≥ 12 Jahre) mit symptomatischer PAH ^b der WHO-Funktionsklassen II bis IV, die einer der folgenden Gruppen angehörten <ul style="list-style-type: none"> ▪ idiopathische PAH ▪ familiäre PAH ▪ PAH im Zusammenhang mit Kollagenosen, einfachen angeborenen systemisch pulmonalen Shunts (mindestens 1 Jahr nach chirurgischer Korrektur), HIV-Infektionen oder Medikamenten und Toxinen 6-MWD ≥ 50 m zu Screening und Randomisierung	Macitentan 3 mg (N = 250) ^c Macitentan 10 mg (N = 242) Placebo (N = 250)	<u>Screening:</u> bis zu 28 Tage <u>Behandlung:</u> bis zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung oder dem Studienende ^d <u>offene Extensionsphase:</u> Patienten konnten nach Studienende bzw. vorzeitigem Abbruch der Behandlung in die offene Extensionsstudie SERAPHIN-OL aufgenommen werden (Behandlung mit 10 mg Macitentan) <u>Nachbeobachtung:</u> Patienten, die sich gegen die Extensionsstudie entschieden oder für diese nicht geeignet waren, wurden 28 Tage nachbeobachtet	158 Zentren in 39 Ländern in Afrika, Asien, Australien, Europa, Lateinamerika und Nordamerika 05/2008-03/2012	<u>primär:</u> Zeit bis zum Auftreten des ersten CEC-bestätigten Morbiditäts- bzw. Mortalitäts-Ereignis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod oder tödliches UE (innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsende) ▪ atriale Septostomie^e ▪ Lungentransplantation^e ▪ Initiierung einer parenteralen Prostanoidtherapie^e ▪ andere Verschlechterung der PAH^f <u>sekundär:</u> Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Zulassungsstudie SERAPHIN – RCT, direkter Vergleich: Macitentan vs. Placebo (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Bestätigung der PAH-Diagnose durch hämodynamische Untersuchung vor der Randomisierung mit den folgenden Eigenschaften: mittlerer pulmonal arterieller Druck > 25 mmHg und pulmonaler Verschlussdruck oder linksventrikulärer, enddiastolischer Druck ≤ 15 mmHg und pulmonaler Gefäßwiderstand in Ruhe $\geq 320 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$.</p> <p>c: Diese Dosierung ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher in der nächsten Tabelle nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: Das Studienende war nach dem Erreichen von 285 CEC-bestätigten Ereignissen geplant.</p> <p>e: Alternativ wurde eine Hospitalisierung aufgrund des genannten Ereignisses als relevant erachtet.</p> <p>f: Andere Verschlechterung der PAH war definiert als das kombinierte Auftreten der folgenden 3 Ereignisse bei einem Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ Eine Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % gegenüber dem Basiswert, bestätigt durch 2 Messungen der 6-MWD, die an unterschiedlichen Tagen innerhalb von 2 Wochen durchgeführt wurden und▫ Verschlechterung der PAH-Symptome, die mindestens eines der beiden folgenden einschloss: Anstieg der WHO-Funktionsklasse oder keine Veränderung bei Patienten in der WHO-Funktionsklasse IV zu Studienbeginn oder Auftreten oder Verschlechterung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf eine optimierte Therapie mit oralen Diuretika ansprechen und▫ Notwendigkeit einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH inklusive: orale und inhalierte Prostanoiden (z. B. Iloprost), orale PDE-5-I (z. B. Sildenafil), ERA (z. B. Bosentan, Ambrisentan), intravenöse Diuretika. <p>CEC: Clinical Event Committee; ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; HIV: humanes Immundefizienzvirus; 6-MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; N: Anzahl randomisierter Patienten; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PDE-5-I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Hersteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO: World Health Organization</p>
--

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Macitentan vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
SERAPHIN	Macitentan 10 mg, 1-mal/Tag oral unabhängig von den Mahlzeiten <u>erlaubte Begleitmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Behandlung mit Diuretika war erlaubt, wenn die Patienten seit mindestens 1 Monat vor Randomisierung eine stabile Dosierung erhalten hatten. Während der Behandlungsphase waren Veränderungen der Dosierung erlaubt. ▪ Folgende Therapien zur Behandlung der PAH waren erlaubt, wenn die Patienten seit 3 Monaten vor der Randomisierung eine stabile Dosierung erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> ▫ orale oder inhalative Prostanoiden (z. B. Iloprost) ▫ orale PDE-5-I (z. B. Sildenafil) ▫ Kalziumkanalblocker ▫ L-Arginin <u>nicht erlaubte Begleitmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ERA (z. B. Bosentan, Ambrisentan)^a ▪ intravenöse oder subkutane Prostanoiden (z. B. Epoprostenol, Treprostinil)^b ▪ spezifische Immunsuppressiva: Calcineurin oder mTOR-Inhibitoren (z. B. Cyclosporin A, Tacrolimus, Everolimus, Sirolimus) ▪ CYP3A-Induktoren (Carbamazepin, Rifampin, Rifabutin, Johanniskraut) ▪ weitere Prüfpräparate ▪ Vom Einsatz einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH ohne dokumentierte Verschlechterung der PAH wurde dringend abgeraten^c. 	Placebo, 1-mal/Tag oral unabhängig von den Mahlzeiten
<p>a: außer Beginn nach klinischer Verschlechterung der PAH und nach Abbruch der Studienbehandlung b: außer bei Initiierung wegen eines Morbiditätsereignisses c: Wurde eine neue Therapie zur Behandlung der PAH ohne dokumentierte Verschlechterung der PAH eingesetzt, so wurde die Studientherapie nicht abgebrochen (Ausnahme: bei der Therapie handelte es sich um einen ERA) und der Patient wurde weiter bis zum Studienende beobachtet. CYP: Cytochrom P450; ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PDE-5-I: Phosphodiesterase-5-Inhibitoren; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		