



## (21817) YUVANCI, Janssen-Cilag AG

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2025

#### 1 Zulassung Swissmedic

YUVANCI wurde von Swissmedic per 10. Oktober 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*„YUVANCI, eine Kombination aus Macitentan, einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), und Tadalafil, einem Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE5i), ist für die Langzeitbehandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH, Weltgesundheitsorganisation [WHO] Gruppe 1) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (FC) II-III zur Reduktion der Morbidität indiziert.*

*YUVANCI soll bei Patienten angewendet werden, welche derzeit mit stabilen Dosen von Macitentan 10 mg sowie Tadalafil 40 mg (2 x 20mg) als separate Tabletten behandelt werden.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus

YUVANCI ist ein Fix-Dosis-Kombinationspräparat (FDC) zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) und enthält die oral einzunehmenden Wirkstoffe Macitentan und Tadalafil, welche bereits für die PAH-Therapie zugelassen sind.

Macitentan ist ein Endothelin-Rezeptorantagonist (ERA), der die Bindung von Endothelin (ET)-1 an den Rezeptor verhindert. Macitentan hat eine hohe Affinität und eine anhaltende Bindung an die ET-Rezeptoren der arteriellen glatten Gefässmuskulzellen der menschlichen Lunge. In Lungenhochdruck-Modellen senkte Macitentan selektiv den mittleren pulmonalen Druck ohne den systemischen Blutdruck zu beeinflussen, verhinderte eine pulmonale arterielle Hypertrophie und ein rechtsventrikuläres Remodeling und erhöhte die Überlebensrate signifikant.

OPSUMIT (Macitentan) ist wirksam als Monotherapie oder in Kombination mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren oder inhalativen/peroralen Prostanoiden.

Tadalafil gehört zu den Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i). Die Hemmung der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) durch Tadalafil erhöht die Konzentration von cGMP, dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen der Lungengefässe und einer Vasodilatation der Lungengefässbahnen.

##### Krankheitsbild<sup>1</sup>

Die pulmonalarterielle Hypertonie, kurz PAH, ist eine Form der pulmonalen Hypertonie. Ursache ist eine Erkrankung der Lungengefässe (pulmonale Vaskulopathie). Dadurch steigt der pulmonalvaskul-

<sup>1</sup> DocCheck, Pulmonalarterielle Hypertonie, letzter Edit: 23.03.2024

läre Widerstand (PVR) und der pulmonalvaskuläre Druck (PAP). In Folge kommt es zu einem rechtsventrikulären Remodeling und einem Rechtsherzversagen. Eine PAH liegt vor, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) bei >20 mmHg und der pulmonalvaskuläre Widerstand bei >2 WE liegt. Die PAH wird nach der ESC/ERS-Klassifikation der Gruppe 1 der pulmonalen Hypertonie zugeordnet:

<b>Gruppe 1:</b> Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	<b>1.1 Idiopathische PAH</b>
	1.1.1 Nicht-Responder in der Vasoreaktivitätstestung
	1.1.2 Akute Responder in der Vasoreaktivitätstestung
	<b>1.2 Hereditäre PAH<sup>a</sup></b>
	<b>1.3 PAH assoziiert mit Medikamenten/Toxinen<sup>a</sup></b>
	<b>1.4 PAH assoziiert mit</b>
	1.4.1 Bindegewebserkrankung
	1.4.2 HIV-Infektion
	1.4.3 Portaler Hypertonie
	1.4.4 Angeborenem Herzfehler
	1.4.5 Schistosomiasis
	<b>1.5 PAH mit Zeichen venöser/kapillärer (PVOD/PCH) Beteiligung</b>
	<b>1.6 Persistierende PH des Neugeborenen</b>

Die Symptome der PAH sind unspezifisch und hauptsächlich Folge der progredienten rechtsventrikulären Dysfunktion. Leitsymptom ist die Dyspnoe.

Die Symptomatik ordnet man anhand der WHO-Klassifikation ein:

- WHO-FC I: Asymptomatische PAH-Patienten ohne Einschränkung in ihrer körperlichen Aktivität.
- WHO-FC II: Patienten mit PAH, die in ihrer körperlichen Aktivität leicht eingeschränkt sind. Keine Beschwerden in Ruhe. Bei gewöhnlicher körperlicher Aktivität treten Dyspnoe, Müdigkeit, Thoraxschmerzen oder Präsynkopen auf.
- WHO-FC III: PAH-Patienten mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichte körperliche Aktivität führt zu Dyspnoe, Müdigkeit, Thoraxschmerzen oder Präsynkopen.
- WHO-FC IV: PAH-Patienten, die nicht in der Lage sind, eine körperliche Tätigkeit beschwerdefrei auszuüben. Diese Patienten zeigen Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können auch in Ruhe vorhanden sein. Die Beschwerden werden durch jede körperliche Aktivität verstärkt.

Die PAH ist eine schwerwiegende, fortschreitende und nicht heilbare Erkrankung. Die Prognose der PAH ist schlecht, mit einer schnellen und unaufhaltsamen Verschlechterung, welche zu einem medianen Überleben von 5-7 Jahren trotz verfügbarer Therapien führt<sup>2</sup>.

### Standard of Care<sup>3,4</sup>

Es existiert derzeit keine kausale Therapie der PAH. Patienten mit einer PAH sollten zur Beurteilung und Behandlung an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden. Vor Einleitung einer Therapie sollte der Schweregrad der Erkrankung sowie das Ausgangsrisiko für die Krankheitsprogression und die individuelle Mortalität bewertet werden.

Patienten mit positivem Vasoreaktivitätstest<sup>5</sup>, (je nach Quelle <10% bzw. 10-20% der Patienten mit IPAH, HPAH oder DPAH) werden initial mit hochdosierten Calciumantagonisten behandelt (Amlodipin,

<sup>2</sup> Hoeper, M.M., et al., Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Eur Respir J, 2022. 59(6).

<sup>3</sup> UpToDate, Treatment of pulmonary arterial hypertension (group 1) in adults: Pulmonary hypertension-specific therapy, topic last updated: 15. Mai 2024

<sup>4</sup> Rosenkranz S. et al., Kommentar zu den Leitlinien (2022) der ESC/ERS zur Diagnostik und Behandlung der pulmonalen Hypertonie. Die Kardiologie, 2023. Vol 18(14-16)

<sup>5</sup> DochCheck Flexicon, Pulmonalarterielle Hypertonie, Letzter Edit: 23.03.2024, 23:11: Bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder medikamenten-/drogen-assoziiierter PAH wird im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung ein Vasoreaktivitätstest mit inhalativem Stickstoffmonoxid oder inhalativem Iloprost durchgeführt. Bei <10 % der Patienten zeigt sich ein akutes Ansprechen. Es ist definiert als eine Senkung des mPAP um  $\geq 10$  mmHg bis zu einem absoluten Wert von  $\leq 40$  mmHg bei erhöhtem oder unverändertem Herzzeitvolumen. In diesem Fall besteht die Indikation zur Therapie mit hochdosierten Calciumantagonisten.

Diltiazem, Felodipin, Nifedipin). Falls die Patienten innerhalb von 3-6 Monaten die WHO Funktionsklasse I oder II und eine (nahezu) Normalisierung der Hämodynamik nicht erreichen, so soll eine Therapieeskalation mit gezielten PAH-Medikamenten erwogen werden.

Patienten, welche die Vaso-responder-Kriterien nicht erfüllen und keine relevanten Komorbiditäten aufweisen, werden nach einer Risiko-adaptierten Strategie mit gezielten PAH-Arzneimitteln behandelt mit dem Ziel einen niedrigen Risikostatus zu erreichen.

Zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie für Patienten mit IPAH/HPAH/DPAH und durch Bindegewebserkrankungen bedingter pulmonal arterieller Hypertonie ohne kardiopulmonale Komorbiditäten wird der folgende Therapiealgorithmus empfohlen:

- Bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Mortalitätsrisiko soll eine initiale duale Kombinationstherapie aus PDE5i und ERA angewendet werden. Bei Patienten mit niedrigem Risiko unter Therapie sollte meist ein Fortführen der bestehenden Behandlungsstrategie favorisiert werden. Für Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko kann die Therapieerweiterung um den PRA Selexipag oder ein Wechsel von PDE5i auf den sGC-Stimulator Riociguat erwogen werden.
- Bei Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko sollte die initiale duale orale Kombinationstherapie aus PDE5i und ERA inklusive eines parenteralen Prostazyklinanalogons erwogen werden. Geeignete Patienten mit intermediär-hohem oder hohem Risiko sollten aufgrund des erheblichen Mortalitätsrisikos einer parenteralen PCA-Therapie zugeführt werden.

Zeigt sich unter maximaler Therapie ein Krankheitsprogress, so sollten die Patienten rechtzeitig bezüglich einer Lungentransplantation evaluiert werden.

Bei Patienten mit IPAH/HPAH/DPAH mit kardiopulmonalen Komorbiditäten, die unter einer PDE5i- oder ERA-Monotherapie ein intermediäres oder hohes Mortalitätsrisiko aufweisen, können auf individueller Basis zusätzliche PAH-Medikamente erwogen werden.

Folgende Arzneimittel stehen zur gezielten PAH-Therapie zur Verfügung:

- Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA); orale Applikation
  - Ambrisentan (VOLIBRIS und Generika)
  - Bosentan (TRACLEER und Generika)
  - Macitentan (OPSUMIT)
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i); orale Applikation
  - Tadalafil (ADCIRCA und Generika)
  - Sildenafil (REVATIO und Generika)
- Prostacyclin-Analoga (PCA); je nach Präparat intravenöse oder inhalative Applikation
  - Epoprostenol (VELETRI)<sup>6</sup>
  - Iloprost (VENTAVIS)<sup>7</sup>
  - Treprostinil (REMODULIN<sup>8</sup> und Generika)
- Prostacyclin-Rezeptoragonisten (PRA); orale Applikation
  - Selexipag (UPTRAVI)<sup>9</sup>
- Guanylatzyklase-Stimulatoren (sGC); orale Applikation
  - Riociguat (ADEMPAS)

## Studienlage

OPSUMIT (Macitentan) und ADCIRCA (Tadalafil), die Wirkstoffe von YUVANCI, sind seit 6. Februar 2014 bzw. 8. November 2011 für die Behandlung von PAH zugelassen und werden seit 1. März 2014 bzw. 1. August 2012 in dieser Indikation von der OKP vergütet.

Studienübersicht:

2017/ 2020 AC-077-101, AC-077-103 (NCT03215966) und NCT04235270 (67896062PAH1006), Phase-1-Studien zum Nachweis der Bioäquivalenz von FDC mit Macitentan/Tadalafil (10 mg/40 mg) und der freien Kombination (LDC) aus Macitentan 10 mg und Tadalafil 40 mg bei gesunden

<sup>6</sup> nicht von der OKP übernommen

<sup>7</sup> PAH mit NYHA-Klasse III-IV

<sup>8</sup> Langzeitbehandlung von primärer pulmonaler Hypertonie und pulmonal arterieller Hypertonie mit Bindegewebserkrankung bei Patienten mit NYHA III und IV (Einteilung nach der New York Heart Association; Vergütung bei Versagen der oralen und inhalativen Therapie.

<sup>9</sup> PAH mit NYHA-Klasse III-IV

Erwachsenen

2022/ NCT03904693 (A DUE), Phase-3-Studie zur Untersuchung des zusätzlichen Nutzens betref-  
2024 fend Wirksamkeit und Sicherheit eines FDC mit Macitentan 10 mg und Tadalafil 40 mg über  
16 Wochen im Vergleich zu beiden Monotherapien (Macitentan 10 mg und Tadalafil 40 mg)  
mit anschliessender open-label Behandlungsphase über 24 Monate

Abkürzungen/Begriffe	
6MWD	6-Minuten-Gehstrecke (6-minute walk distance)
CCB	Kalziumkanalblocker/Kalziumantagonist
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CL	Confidence Limit
DPAH	Medikamenten-assoziierte pulmonale arterielle Hypertonie
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonisten
FDC	Fixed Dose Combination, Fix-Dosis-Kombination
GMR	Geometric Mean Ratio, Verhältnis des geometrischen Mittelwerts
HPAH	Heteridäre pulmonale arterielle Hypertonie
IPAH	Idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie
LDC	Loose-dose combination, Kombination von Einzeldosen
NT-proBNT	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
PCA	Prostacyklinanaloga
PDE5i	Phosphodiesterase-5-Hemmer
PRA	Prostacyklin-Rezeptor-Agonist
PVR	Pulmonaler Gefässwiderstand (pulmonary vascular resistance)
sGC	Soluble Guanylate Cyclase, lösliche Guanylatcyclase
TEAE	Treatment-emergent adverse event
WE / WU	Wood-Einheiten, Wood-Units

## Studie 1

### Design

Eine 16-wöchige, multinationale, multizentrische, doppelblinde, adaptive, randomisierte, aktiv-kontrollierte Parallelgruppenstudie zum Nachweis der Überlegenheit. Die Studie war so konzipiert, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von YUVANCI mit der jeweiligen Monotherapie, Macitentan oder Tadalafil, verglichen wurde.

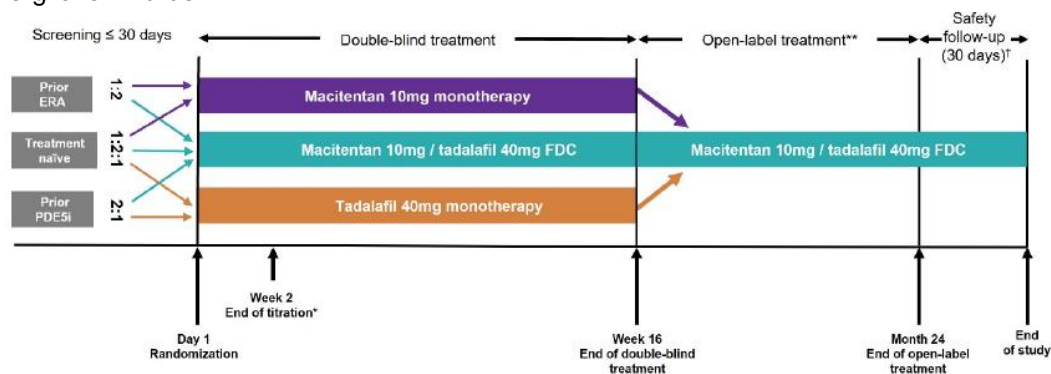


Abbildung 1: Design der A DUE-Zulassungsstudie

Patienten, welche die 16-wöchige Behandlung abgeschlossen hatten, waren berechtigt, an der offenen-Behandlungsphase bis zu 24 Monaten teilzunehmen, in welcher alle Patienten mit YUVANCI behandelt wurden. Diese Studienphase dauert noch an.

### Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien:

- Erwachsene ab 18 Jahren
- Dokumentierte diagnostische Rechtsherzkatheterisierung (RHC) innerhalb von 5 Wochen vor der Randomisierung, welche die Diagnose einer PAH der WHO Gruppe 1 mit einem der folgenden Subtypen bestätigte:

- idiopathische PAH
- hereditäre PAH
- Medikamenten-/Toxininduzierte PAH
- PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen
- PAH in Zusammenhang mit einer HIV-Infektion
- portale PAH
- PAH assoziiert mit einfachen kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts mindestens 1 Jahr nach Korrektur
- WHO-Funktionsklasse II oder III
- Mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP)  $\geq 25$  mmHg und pulmonaler Gefässwiderstand von  $\geq 3$  WU und ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck von  $\leq 15$  mmHg
- 6MWD beim Screening  $\geq 100$  m und  $\leq 450$  m
- Therapie-naiv oder stabile Dosis von ERA oder PDE5i als Monotherapie innerhalb von 3 Monaten vor Baseline-Rechtsherzkatheterisierung

Relevante Ausschlusskriterien:

- Behandlung mit löslichen Guanylatcyclase-Stimulatoren, L-Arginin oder Prostazyklin-Analoga oder Prostazyklin-Rezeptor Agonisten 3 Monate vor Behandlungsstart.
- Kombinationstherapie mit einem ERA und PDE5i 3 Monate vor Behandlungsstart oder Intoleranz gegen diese Kombination.

### **Population**

187 Patienten mit folgenden Merkmalen zu Studienbeginn:

- 22% Männer
- durchschnittliches Alter: 50.2 Jahre (Spanne 18-80)
- 20.4% der Patienten waren  $\geq 65$  Jahre
- PAH-Ätiologie:
  - 50.5% idiopathische PAH
  - 4.8% hereditäre PAH
  - 34.9% PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen
  - 3.2% PAH assoziiert mit kongenitalen Herzerkrankungen
- WHO-Funktionsklasse:
  - 51.1% WHO II
  - 48.9% WHO III

	M/T FDC_M (n = 70)	Macitentan (n = 35)	M/T FDC_T (n = 86)	Tadalafil (n = 44)
Female	53 (75.7)	29 (82.9)	62 (72.1)	34 (77.3)
Age, y	51.8 ± 16.1	51.3 ± 15.9	48.7 ± 16.8	51.3 ± 13.7
Time from diagnosis of PAH, y				
Mean ± SD	1.5 ± 2.9	3.2 ± 6.1	1.4 ± 2.3	0.9 ± 2.3
Median (range)	0.14 (0.02-14.84)	0.10 (0.03-27.65)	0.16 (0.02-10.71)	0.33 (0.02-12.83)
PAH etiology				
Idiopathic	36 (51.4)	16 (45.7)	47 (54.7)	20 (45.5)
Heritable	3 (4.3)	3 (8.6)	2 (2.3)	2 (4.5)
Drug- or toxin-induced	1 (1.4)	0	1 (1.2)	2 (4.5)
Associated with				
Connective tissue disease	27 (38.6)	13 (37.1)	29 (33.7)	16 (36.4)
HIV infection	2 (2.9)	0	3 (3.5)	2 (4.5)
Corrected congenital heart disease	1 (1.4)	2 (5.7)	3 (3.5)	1 (2.3)
Portal hypertension	0	1 (2.9)	1 (1.2)	1 (2.3)
6MWD, m	354.3 ± 103.5	347.2 ± 88.8	351.0 ± 98.9	361.8 ± 70.4
WHO FC				
II	42 (60.0)	11 (31.4)	51 (59.3)	19 (43.2)
III	28 (40.0)	24 (68.6)	35 (40.7)	25 (56.8)
PVR, dyn·s/cm <sup>5</sup>				
Mean ± SD	845.3 ± 636.6	827.2 ± 403.9	888.7 ± 639.1	812.4 ± 559.0
Median (range)	632.1 (194-3,888)	794.0 (265-1,555)	729.6 (194-3,888)	690.7 (244-3,277)
NT-proBNP, ng/L <sup>a</sup>	461.0 (51-23,662)	632.8 (51-5,704)	466.1 (51-8,420)	428.9 (51-6,433)
PAH therapy at baseline				
Treatment-naïve	49 (70)	24 (69)	49 (57)	25 (57)
Prior ERA <sup>b</sup>	21 (30)	11 (31)	—	—
Macitentan	10 (14)	5 (14)	—	—
Ambrisentan	7 (10)	3 (9)	—	—
Bosentan	4 (6)	3 (9)	—	—
Prior PDE5i <sup>b</sup>	—	—	37 (43)	19 (43) <sup>c</sup>
Sildenafil	—	—	28 (33)	11 (25)
Tadalafil	—	—	5 (6) <sup>d</sup>	4 (9)
Sildenafil citrate	—	—	5 (6)	3 (7)

Abbildung 2: Baseline Charakteristika der A DUE-Zulassungsstudie

## Intervention

2:1:1-Randomisierung bei Therapie-naïven Patienten

- Macitentan 10 mg/Tadalafil 40 mg FDC (1 x täglich 1 Tablette)
- Macitentan 10 mg (1 x täglich 1 Tablette)
- Tadalafil 40 mg (1 x täglich 2 Tabletten à 20 mg)

2:1-Randomisierung bei ERA vorbehandelten Patienten

- Macitentan 10 mg/Tadalafil 40 mg FDC (1 x täglich 1 Tablette)
- Macitentan 10 mg (1 x täglich 1 Tablette)

2:1-Randomisierung bei PDE5i vorbehandelten Patienten

- Macitentan 10 mg/Tadalafil 40 mg FDC (1 x täglich 1 Tablette)
- Tadalafil 40 mg (1 x täglich 2 Tabletten à 20 mg)

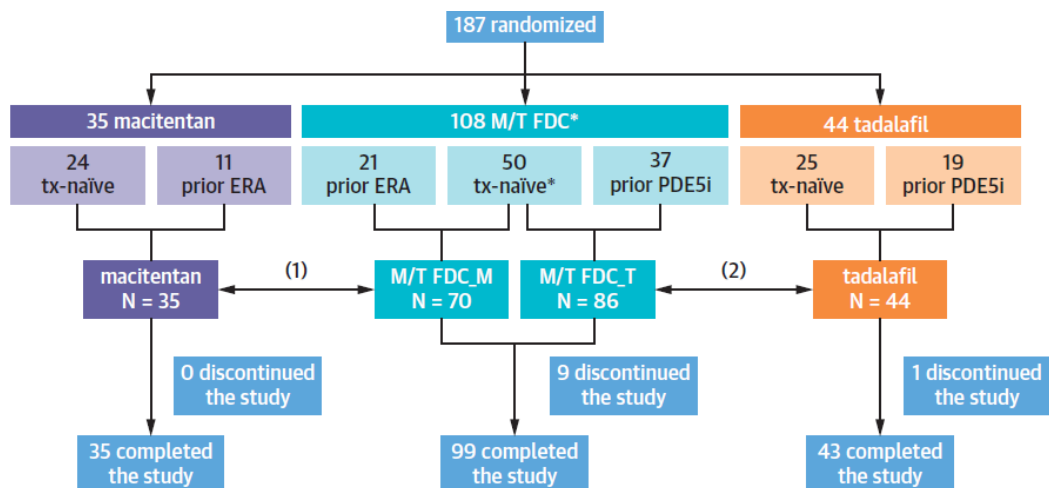


Abbildung 3: Randomisierung und Gruppenvergleiche in der doppelblinden Behandlungsphase der A DUE-Studie

Der doppelblinde Behandlungszeitraum bestand aus einer 2-wöchigen Titrationsphase (Woche 1-2) und einer 14-wöchigen Erhaltungsphase (Woche 3 bis 16). In der Titrationsphase erhielten die Patienten zu Beginn Macitentan 10 mg und/oder Tadalafil 20 mg einmal täglich als separate Tabletten. In Woche 2 wurde Tadalafil auf 40 mg einmal täglich erhöht. Patienten, die zu Beginn der Studie eine stabile PDE5i-Dosis erhielten, mussten nicht titriert werden, und erhielten Tadalafil 40 mg ab Tag 1. Dosisreduktionen von Tadalafil auf 20 mg (verblindet) waren bei Problemen mit der Verträglichkeit zulässig. Dosisreduktionen von Macitentan waren nicht erlaubt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung bekamen alle Patienten entsprechende Placebos.

### **Primärer Endpunkt**

**Veränderung des pulmonalen Gefässwiderstands (PVR)** in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den einzelnen Monotherapie-Komponenten.

Die Behandlung mit YUVANCI führte zu einem statistisch signifikanten Effekt von 0.71 (95% CL 0.61, 0.82,  $p < 0.0001$ ), was einer 29%-igen Verringerung der PVR im Vergleich zu Macitentan entspricht, und von 0.72 (95% CLs 0.64, 0.80,  $p < 0.0001$ ), was einer 28%-igen Verringerung der PVR im Vergleich zu Tadalafil entspricht.

Die PVR verringerte sich in jeder Studiengruppe vom Ausgangswert bis Woche 16 (siehe Abbildung 4). Mit YUVANCI verbesserte sich die PVR um 45% (therapienaiv und ERA-vorbehandelt; GMR: 0.55; 95% CL: 0.50-0.60) und um 44% (therapienaiv und PDE5i-vorbehandelt; GMR: 0.56; 95% CL: 0.52-0.60)). Im Vergleich verringerte sich die PVR mit Macitentan als Monotherapie um 23% (GMR: 0.77; 95% CL: 0.69-0.87) und mit Tadalafil als Monotherapie um 22% (GMR: 0.78; 95% CL: 0.72-0.84).

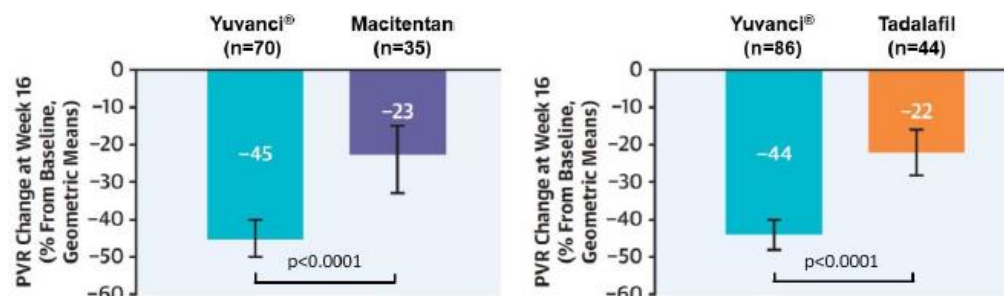


Abbildung 4: Veränderung der PVR in Woche 16 gegenüber Baseline

Die Veränderungen der PVR war in allen Subgruppen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Hautfarbe/ethnische Zugehörigkeit, geografische Region und Ausgangswert der WHO FC vergleichbar.

### **Sekundäre Endpunkte**

Die sekundären Endpunkte wurden in hierarchischer Reihenfolge geprüft.

**Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD)** in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert.

Die Verbesserungen in der 6MWD waren numerisch grösser in der YUVANCI-Gruppe als bei Patienten, welche mit Macitentan bzw. Tadalafil allein behandelt wurden. Die bereinigte Veränderung der 6MWD von YUVANCI betrug 16.0 m gegenüber Macitentan (95%-CL: -17.0 bis 49.1;  $p=0.380$ ) und 25.4 m gegenüber Tadalafil (95% CL: -0.9 bis 51.6;  $p=0.059$ ).

Da die beobachteten Veränderungen in der 6MWD, dem wichtigsten sekundären Endpunkt, nicht statistisch signifikant waren, wurden nachfolgende sekundäre Endpunkte explorativ untersucht.

**Veränderung des PAH-SYMPACT-Fragebogen-Scores bezüglich der kardiopulmonalen und kardiovaskulären Symptome** in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert.



Mit YUVANCI verbesserten sich die kardiopulmonalen und kardiovaskulären Symptome um -0.20/-0.15 (Ausgangswerte: 0.98/0.73) Punkte (therapienaiv und ERA-vorbehandelt) bzw. -0.15/-0.10 (Ausgangswerte: 0.92/0.65) Punkte (therapienaiv und PDE5i-vorbehandelt). Im Vergleich verbesserten sich beide Scores mit Macitentan um -0.14/-0.14 (Ausgangswerte: 0.95/0.73) und mit Tadalafil um -0.13/-0.18 (Ausgangswerte: 1.03/0.78) Punkte. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

#### **Veränderung der WHO-FC in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert.**

In der Post-Interim-Analyse wurde bei 17 (100%) und 21 (95.5%) Patienten in den Macitentan- und Tadalafil-Monotherapiegruppen bzw. bei 30 (93.8%) und 35 (89.7%) Patienten in den YUVANCI-Gruppen terapienaiv und ERA-vorbehandelt bzw. terapienaiv und PDE5i-vorbehandelt keine Verschlechterung der WHO-FC beobachtet.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

#### **Veränderung des NT-proBNP<sup>10</sup>-Spiegels in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert.**

Der NT-proBNP-Spiegel verringerte sich in allen Gruppen vom Ausgangswert bis Woche 16. Unter YUVANCI betrug die Reduktion -950.6 ng/l (SD 1516.5) (therapienaiv und ERA-vorbehandelt) bzw. -817.6 ng/l (SD 1481.4) (therapienaiv und PDE5i-vorbehandelt). Im Vergleich verbesserte sich der NTproBNP-Spiegel mit Macitentan um -540.6 ng/l (SD 1109.4) und mit Tadalafil um -105.3 ng/l (SD 459.4).

Die Verbesserung von NT-proBNP vom Ausgangswert bis zu Woche 16 war grösser bei Patienten mit YUVANCI als bei Patienten unter Monotherapie mit Macitentan oder Tadalafil. Der Behandlungseffekt von YUVANCI vs. Macitentan bzw. Tadalafil betrug 0.57 (95% CL: 0.41–0.80; p=0.0015) bzw. 0.57 (95% CL: 0.42–0.77; p=0.0003).

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

##### **Studie 1 (A-DUE)**

Bei 82.2% Patienten im YUVANCI-Arm, bei 71.4% im Macitentan-Arm und bei 79.5% im Tadalafil-Arm trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) wurden bei 14.0% der Patienten in der YUVANCI-Gruppe gemeldet, bei 8.6% im Macitentan-Arm und bei 9.1% im Tadalafil-Arm.

Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen unter YUVANCI waren Kopfschmerzen (16.8%) und periphere Ödeme (13.1%). Mit Ausnahme von Leberstörungen traten unerwünschte Wirkungen häufiger unter YUVANCI auf.

Die häufigsten SAE (>1 Patient) waren Herzversagen (n = 2; 1.9%) und Atemnot (n = 2; 1.9%).

Insgesamt wurden drei Todesfälle gemeldet: Herzversagen, Magen-Darm-Entzündung mit Clostridium difficile und COVID-19-Pneumonie (nach der Behandlung). Das Herzversagen wurde durch eine Krankheitsprogression bei einem Patienten mit mehreren Komorbiditäten und vorbestehender Herzinsuffizienz, welche sich zwei Tage vor Randomisierung verschlechtert hat, verursacht. Alle Todesfälle traten im YUVANCI-Arm auf, wurden aber von den Prüfarzten als nicht behandlungsbedingt eingestuft.

<sup>10</sup> kardialer Marker: erhöhte Werte können u.a durch Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion hervorgerufen werden.



	M/T FDC (n = 107)	Macitentan (n = 35)	Tadalafil (n = 44)
Exposure, wks	14.9 ± 4.5	16.9 ± 1.3	16.0 ± 1.0
Patients with ≥1 adverse event <sup>a</sup>	88 (82.2)	25 (71.4)	35 (79.5)
Patients with ≥1 serious adverse event <sup>a</sup>	15 (14.0)	3 (8.6)	4 (9.1)
Patients with ≥1 adverse event leading to premature study treatment discontinuation <sup>a</sup>	9 (8.4)	0 (0)	2 (4.5)
Patients with adverse events <sup>b</sup>			
Headache	18 (16.8)	6 (17.1)	6 (13.6)
Peripheral edema	14 (13.1)	4 (11.4)	5 (11.4)
Diarrhea	5 (4.7)	0 (0.0)	6 (13.6)
Patients with adverse events of special interest <sup>a,c</sup>			
Edema and fluid retention	22 (20.6)	5 (14.3)	7 (15.9)
Anemia	20 (18.7)	1 (2.9)	1 (2.3)
Hypotension	8 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic disorders	1 (0.9)	1 (2.9)	4 (9.1)

Values are mean ± SD or n (%). Analysis performed in the safety set, which included all patients who received at least 1 dose of study treatment. <sup>a</sup>Treatment-emergent period is defined as first intake of study treatment in the double-blind period up to and including minimum of end-of-treatment of the double-blind period plus 30 days or the start date of open-label treatment. <sup>b</sup>Adverse events by preferred term experienced by ≥10% of patients in any group. <sup>c</sup>Grouped terms.

M/T FDC = macitentan/tadalafil fixed-dose combination.

Tabelle 1: Sicherheitsdaten A DUE-Studie

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer unerwünschten Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, betrug 8.4%, 0% und 4.5% in den Gruppen YUVANCI, Macitentan und Tadalafil.

### Fachinformation

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (die bei ≥ 10 % der mit Yuvanci behandelten Patienten auftraten) aus den Daten der kombinierten doppelblinden/offenen Verlängerungsstudie waren Anämie/vermindertes Hämoglobin (22,2%), Ödeme/Flüssigkeitsretention (17,3%) und Kopfschmerzen (14,1%).

Die Mehrzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen war leicht bis mässig ausgeprägt. Die folgenden unerwünschten Wirkungen, aufgelistet nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit, betreffen Yuvanci sowie Macitentan und Tadalafil einzeln. Bei unerwünschten Wirkungen, die bei mehr als einem Wirkstoff und Yuvanci beobachtet wurden, ist die höchste Häufigkeit aufgeführt.

Sehr häufig (≥ 1/10)	Nasopharyngitis <sup>a,i</sup> , Bronchitis <sup>b</sup> Anämie/Hämoglobin erniedrigt <sup>e</sup> Kopfschmerzen, Flush <sup>a,f</sup> Übelkeit <sup>a</sup> , Dyspepsie <sup>a</sup> , abdominale Beschwerden <sup>a</sup> , Abdominalschmerzen <sup>a</sup> Myalgie <sup>a</sup> , Rückenschmerzen <sup>a</sup> , Schmerz in einer Extremität <sup>a</sup> Ödem/Flüssigkeitsretention <sup>d</sup>
Häufig (≥ 1/100, ≤ 1/10)	Influenza, Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Infektion der unteren Atemwege <sup>c</sup> , Pharyngitis <sup>b</sup> Leukopenie Thrombozytopenie <sup>a</sup> , Überempfindlichkeit <sup>a</sup> , Angioödem, Synkope, Migräne <sup>a</sup> , Verschwommenes Sehen, Palpitationen, Tachykardie, Hypotonie, Epistaxis, Erbrechen, Gastro-ösophageale Refluxkrankheit,

	<i>Transaminasen erhöht, Ausschlag, Verstärkte Uterusblutung<sup>g</sup>, schwellendes Gesicht, Brustkorbschmerzen</i>
<i>Gelegentlich (≥ 1/1000, ≤ 1/ 100)</i>	<i>Krampfanfall<sup>e</sup>, transiente Amnesie<sup>c</sup>, Tinnitus<sup>c</sup>, plötzlicher Herztod<sup>c</sup>, Urtikaria<sup>c</sup>, Hyperhidrosis<sup>c</sup>, Hämaturie<sup>c</sup>, Priapismus<sup>c</sup>, Penisblutung<sup>c</sup>, Hämatospermie<sup>c</sup></i>
<p><sup>a</sup> Wenn dieselbe unerwünschte Wirkung bei mehr als einem Arzneimittel beobachtet wurde (d.h. Macitentan, Tadalafil und Yuvanci), wird die Kategorie mit der höchsten Häufigkeit angegeben.</p> <p><sup>b</sup> Mit Yuvanci in Doppelblindstudien nicht beobachtet, zuvor mit Macitentan-Monotherapie berichtet.</p> <p><sup>c</sup> Mit Yuvanci in Doppelblindstudien nicht beobachtet, zuvor mit Tadalafil-Monotherapie berichtet.</p> <p><sup>d</sup> beinhaltet peripheres Ödem, periphere Schwellung, generalisiertes Ödem, Schwellung, Knochenmarködem, Flüssigkeitsretention, Gelenkschwellung, Ödem, Hypervolämie und Perikarderguss.</p> <p><sup>e</sup> beinhaltet Anämie, Eisenmangelanämie, Anämie bei chronischen Erkrankungen, Hämoglobin erniedrigt, normochrome Anämie, Panzytopenie, Anämie durch Blutverlust und Myelofibrose.</p> <p><sup>f</sup> beinhaltet Flush und Hitzewallung.</p> <p><sup>g</sup> beinhaltet starke Menstruationsblutungen, Zwischenblutung, Polymenorrhagie und vaginale Blutung. Häufigkeit basierend auf der Exposition bei weiblichen Patienten.</p> <p><sup>h</sup> Ereignisse, die nicht in Zulassungsstudien berichtet wurden und aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden können. Die unerwünschten Wirkungen wurden aufgrund von Daten aus Postmarketing- oder klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Tadalafil bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion aufgenommen.</p> <p><sup>i</sup> beinhaltet Nasenverstopfung.</p>	

## Medizinische Leitlinien

### ESC/ERS Guidelines<sup>11,12</sup>

Für die Risikostratifizierung bei Diagnosestellung wird die Verwendung des Drei-Strata-Modells empfohlen:

<sup>11</sup> Humbert, M., et al., 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J, 2022. 43(38): p. 3618-3731.

<sup>12</sup> ESC Pocket Guidelines, Version 2022, Pulmonale Hypertonie

Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality)	Low risk (<5%)	Intermediate risk (5–20%)	High risk (>20%)
<b>Clinical observations and modifiable variables</b>			
Signs of right HF	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms and clinical manifestations	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope <sup>a</sup>	Repeated syncope <sup>b</sup>
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD <sup>c</sup>	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Peak VO <sub>2</sub> >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope <36	Peak VO <sub>2</sub> 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope 36–44	Peak VO <sub>2</sub> <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope >44
Biomarkers: BNP or NT-proBNP <sup>d</sup>	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Echocardiography	RA area <18 cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion	RA area 18–26 cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion	RA area >26 cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion
cMRI <sup>e</sup>	RVEF >54% SVI >40 mL/m <sup>2</sup> RVESVI <42 mL/m <sup>2</sup>	RVEF 37–54% SVI 26–40 mL/m <sup>2</sup> RVESVI 42–54 mL/m <sup>2</sup>	RVEF <37% SVI <26 mL/m <sup>2</sup> RVESVI >54 mL/m <sup>2</sup>
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m <sup>2</sup> SVI >38 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m <sup>2</sup> SVI 31–38 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m <sup>2</sup> SVI <31 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; CI, cardiac index; cMRI, cardiac magnetic resonance imaging; CPET, cardiopulmonary exercise testing; HF, heart failure; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PAH, pulmonary arterial hypertension; pred., predicted; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; SvO<sub>2</sub>, mixed venous oxygen saturation; RVESVI, right ventricular end-systolic volume index; RVEF, right ventricular ejection fraction; SVI, stroke volume index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; VE/VCO<sub>2</sub>, ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO<sub>2</sub>, oxygen uptake; WHO-FC, World Health Organization functional class.

<sup>a</sup>Occasional syncope during heavy exercise or occasional orthostatic syncope in a stable patient.

<sup>b</sup>Repeated episodes of syncope even with little or regular physical activity.

<sup>c</sup>Observe that 6MWD is dependent upon age, height, and burden of comorbidities.

<sup>d</sup>To harmonize with the four-strata model shown in Table 18, the BNP and NT-proBNP cut-off levels have been updated from the 2015 version based on data from the REVEAL registry, acknowledging that the European validation studies have used the original cut-off levels. <sup>274,292,298,295,296,300</sup>

<sup>e</sup>cMRI parameters adapted from Section 6.2.2.2.

Tabelle 2: Risikostratifizierung bei pulmonaler arterieller Hypertonie (Drei-Strata-Modell)

Während des weiteren Verlaufs wird das Vier-Strata-Modell als basales Instrument zur Risikostratifizierung und differenzierter Therapieentscheidung empfohlen:

Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate–low risk	Intermediate–high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II <sup>a</sup>	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP or NT-proBNP, <sup>a</sup> ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class. Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer.

<sup>a</sup>WHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Tabelle 3: Variablen zur Berechnung des Vier-Strata-Risiko-Stratifizierungsmodells

Patienten mit PAH, die auf die akute Vasoreaktivitätstestung positiv ansprechen, können auch langfristig von einer Behandlung mit CCB profitieren. CCB, die überwiegend bei PAH eingesetzt werden, sind Nifedipin, Diltiazem und Amlodipin.

Bei nicht vasoreagiblen Patienten mit IPA/HPAH/DPAH und bei Patienten mit PAH in Verbindung mit Bindegeweberkrankungen (CTD) werden gezielte PAH-Medikamente eingesetzt. Der folgende Therapie-Algorithmus wird empfohlen:

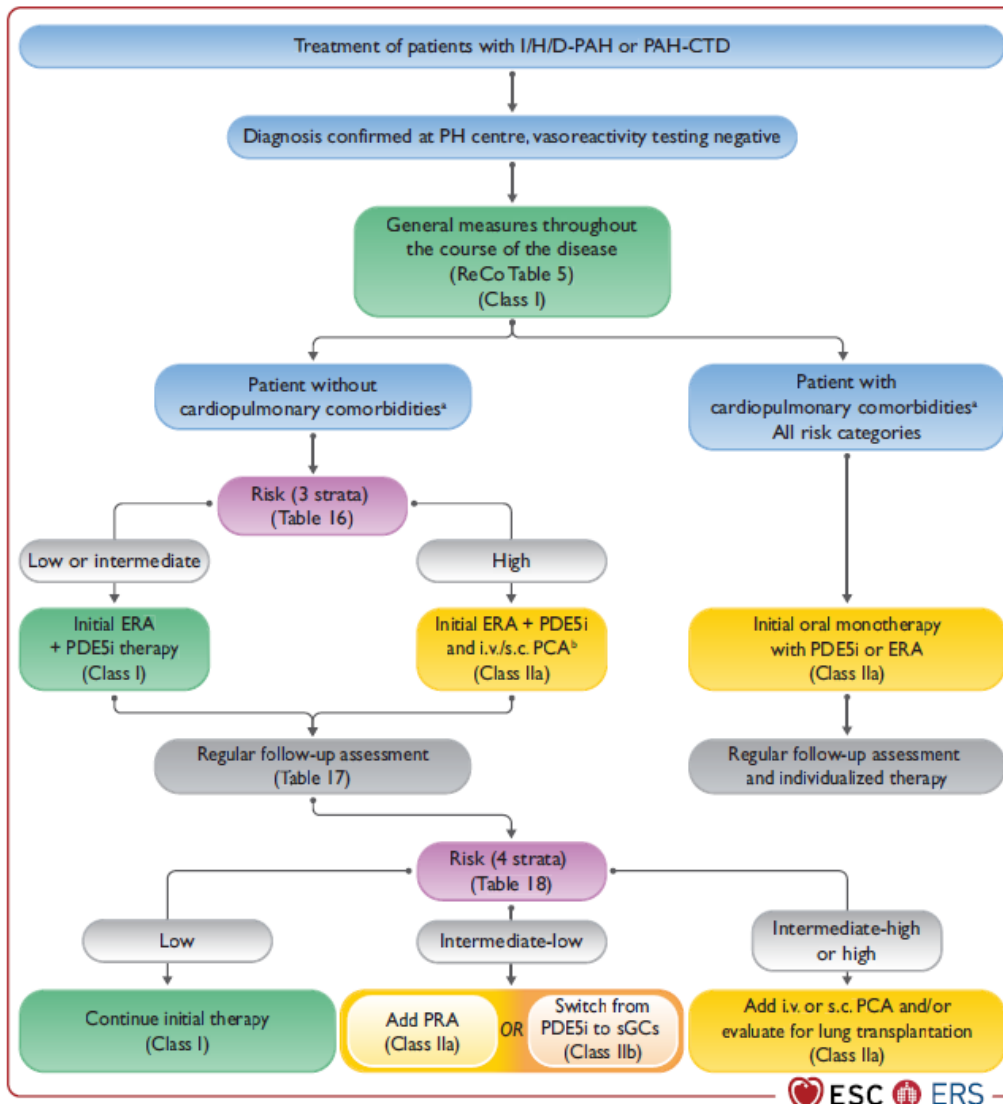


Abbildung 5: Evidenz-basierter Algorithmus zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie für Patienten mit idiopathischer, heteridärer, Medikamenten-assoziiierter und durch Bindegeweserkrankungen bedingter pulmonaler arterieller Hypertonie

#### 6.3.4.1. Initial treatment decision in patients without cardiopulmonary comorbidities

The following considerations predominantly apply to patients with IPAH/HPAH/DPAH or PAH-CTD without cardiopulmonary comorbidities, (...).

Based on the evidence generated by these and other studies, initial dual-combination therapy with an ERA and a PDE5i is recommended for newly diagnosed patients who present at low or intermediate risk.

In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at high risk of death, initial combination therapy with a PDE5i, an ERA, and i.v./s.c. prostacyclin analogues should be considered.

Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil is recommended (I B).

Initial combination therapy with macitentan and tadalafil is recommended (I B).

#### 6.3.4.3. Pulmonary arterial hypertension with cardiopulmonary comorbidities

Compared with patients without cardiopulmonary comorbidities, patients with cardiopulmonary comorbidities respond less well to PAH medication, are more likely to discontinue this medication due to efficacy failure or lack of tolerability, are less likely to reach a low-risk status, and have a higher mortality risk.

Registry data suggest that most physicians use PDE5is as primary treatment for these patients. Endothelin receptor antagonists or PDE5i/ERA combinations are occasionally used, but the drug discontinuation rate is higher than in patients with classical PAH.

For patients with functional class II and III PAH or have low- or intermediate-risk PH, who are drug-naïve, we initially administer dual combination therapy with an endothelin receptor antagonist (ERA) and an agent that targets the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway, typically a phosphodiesterase 5 inhibitor (PDE5I).

*In patients with WHO functional class II and III or with low- or intermediate-risk PH, we and other experts prefer the combination of the ERA [ambrisentan](#) and the PDE5I [tadalafil](#) because it has been shown in this population to result in a significant reduction in the rate of clinical failure compared with monotherapy with either drug alone (see '[Tadalafil plus ambrisentan](#)' below). For those who have a contraindication to either agent, another oral agent in the same class can be substituted. (...) Some combinations are available as a single oral tablet (eg, macitentan-tadalafil combination).*

### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Die Bioverfügbarkeit von beiden Wirkstoffen von YUVANCI war vergleichbar zur Co-Administration von Macitentan 10 mg und Tadalafil 40 mg<sup>14</sup>. Die Ergebnisse von drei Bioäquivalenzstudien an gesunden Probanden deuten darauf hin, dass die Fix-Dosiskombination aus Macitentan/Tadalafil bioäquivalent zu den separat verabreichten Einzelkomponenten ist.

In der vorgelegten Head-to-Head-Studie wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit YUVANCI zu einer signifikanten Verringerung des pulmonalen Gefässwiderstands von 29% bzw. 28% gegenüber einer Monotherapie mit Macitentan und Tadalafil führt. Die Verbesserungen im wichtigsten sekundären Endpunkt, der 6MWD, waren numerisch grösser in der YUVANCI-Gruppe als bei Patienten, welche mit Macitentan bzw. Tadalafil allein behandelt wurden, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Der Effekt von YUVANCI auf die Mortalität wurde nicht untersucht.

Die beobachteten unerwünschten Wirkungen unter der Therapie mit YUVANCI entsprachen zwar den bekannten Sicherheitsprofilen von Macitentan und Tadalafil, die Rate der unerwünschten Wirkungen war jedoch höher unter YUVANCI als unter einer Monotherapie mit Macitentan bzw. Tadalafil. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Im Rahmen der A DUE-Studie wurde die Überlegenheit von YUVANCI bezüglich Reduktion des pulmonalen Gefässwiderstand gegenüber den beiden Monotherapien Macitentan und Tadalafil bei Erwachsenen, die Therapie-naiv oder auf eine stabile Dosis von ERA oder PDE5i eingestellt waren, gezeigt. Klinische Daten zur Wirksamkeit von YUCANCI im Vergleich einer Dualtherapie mit Monopräparaten mit Macitentan und Tadalafil liegen dem BAG nicht vor.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Eine YUVANCI-Filmtablette enthält 10 mg Macitentan und 40 mg Tadalafil. Die empfohlene Erhaltungsdosis von YUVANCI beträgt eine Filmtablette, die einmal täglich oral eingenommen wird. Die angebotene Packung à 30 Filmtabletten deckt den Bedarf von 30 Tagen ab.

Im Vergleich dazu werden die entsprechenden Monopräparate wie folgt angeboten:

- OPSUMIT-Filmtabletten enthalten 10 mg Macitentan und werden nur als 30-er Packung angeboten. Die empfohlene Erhaltungsdosis von OPSUMIT beträgt eine Filmtablette, die einmal täglich oral eingenommen wird. Die angebotene Packung deckt den Bedarf von 30 Tagen ab.
- ADCIRCA-Filmtabletten (und Generika) enthalten 20 mg Tadalafil und werden nur als 56-er Packung angeboten. Die empfohlene Erhaltungsdosis von ADCIRCA (und Generika) beträgt zwei Filmtabletten, die einmal täglich oral eingenommen werden. Die angebotene Packung deckt den Bedarf von 28 Tagen ab.

Die Therapie der PAH ist eine Langzeitbehandlung.

<sup>13</sup> Treatment of pulmonary arterial hypertension (group 1) in adults: Pulmonary hypertension-specific therapy, topic last updated: Jul 03.2024

<sup>14</sup> provisorische Fachinformation

## Beurteilung durch Zulassungsbehörden

### Swissmedic

Gemäss der Verfügung Gutheissung vom 10. Oktober 2024 gibt es aus klinischer Sicht keine Bedenken.

### EMA

YUVANCI wurde am 27. September 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Yuvanci is indicated as substitution therapy for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in adult patients of WHO Functional Class (FC) II to III, who are already treated with the combination of macitentan and tadalafil given concurrently as separate tablets.“*

### FDA

OPSYNVI wurde am 22. März 2024 zugelassen.

Bezüglich Indikation und Dosisstärken gibt es die folgenden Unterschiede zu YUVANCI:

- Keine Einschränkung auf bereits mit Macitentan/Tadalafil stabil eingestellte Patienten:  
*OPSYNVI is a combination of macitentan, an endothelin receptor antagonist (ERA), and tadalafil, a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor, indicated for chronic treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I) in adult patients of WHO functional class (FC) II-III. Individually, macitentan reduces the risk of clinical worsening events and hospitalization, and tadalafil improves exercise ability.*
- Zusätzliche Dosisstärke:  
*Macitentan 10 mg and tadalafil 20 mg*  
*Macitentan 10 mg and tadalafil 40 mg*

## Beurteilung ausländischer Institute

### IQWiG und G-BA, NICE, SMC, NCPE, HAS, TLV:

Es liegen aktuell keine Bewertungen vor (Stand 09. Januar 2025).

### CADTH<sup>15</sup>:

*CADTH recommends that Opsynvi should be reimbursed by public drug plans for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH; WHO Group 1) to reduce morbidity in patients in WHO functional class (FC) II or III whose PAH is idiopathic, heritable, or associated with connective tissue disease or congenital heart disease if certain conditions are met.*

#### Reimbursement Conditions and Reasons:

*Macitentan-tadalafil FDC must only be used in patients who are currently treated concomitantly with stable doses of macitentan 10 mg and tadalafil 40 mg as separate tablets.*

*The duration at which a patient needs to be on stable doses of macitentan and tadalafil as separate tablets before switching to macitentan-tadalafil can be addressed at the individual jurisdiction level in consultation with clinical experts.*

*Must be prescribed by a specialist with expertise in managing and treating patients with PAH.*

## Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

## Medizinischer Bedarf

Die PAH ist eine schwerwiegende, fortschreitende und nicht heilbare Erkrankung, welche zu einem medianen Überleben von nur 5-7 Jahren trotz verfügbarer Therapien führt. Es besteht ein Bedarf an einer wirksameren Behandlung mit weniger Nebenwirkungen.

YUVANCI ist das erste Fix-Dosis-Kombinationspräparat in der Behandlung von PAH. Die Behandlung mit YUVANCI führte zu einer signifikanten Verringerung des pulmonalen Gefässwiderstands im Vergleich zu Macitentan und Tadalafil. Der Effekt von YUVANCI auf die Mortalität wurde nicht untersucht. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale unter YUVANCI beobachtet.

<sup>15</sup> CADTH Reimbursement Recommendation, Macitentan and Tadalafil (Opsynvi), January 2022 Volume 2 Issue 1

Als ein FDC bietet YUVANCI eine therapeutische Option für stabil eingestellte Patienten mit Macitentan 10 mg/Tadalafil 40 mg. Die Anzahl einzunehmender Tabletten reduziert sich mit YUVANCI von drei auf eine Tablette, was allenfalls die Therapieadhärenz verbessern kann. Macitentan in Kombination mit Tadalafil wird in den Guidelines als eine Option der PAH-Behandlung aufgeführt.

#### Beurteilung der Zweckmässigkeit

YUVANCI bietet als ein orales Fix-Dosis-Kombinationspräparat mit den bereits zugelassenen und vergüteten Wirkstoffen Macitentan und Tadalafil eine therapeutische Option für stabil eingestellte PAH Patienten mit Macitentan 10 mg/Tadalafil 40 mg. Die angebotene Packung à 30 Tabletten deckt den Monatsbedarf im Rahmen einer Dauerbehandlung.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit nur erfüllt, insofern YUVANCI im Vergleich zu den gelisteten Monopräparaten zu keinen Mehrkosten für die OKP führt.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für YUVANCI Filmtabl., 10/40 mg, 30 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosistärke	FAP [Fr.]	Erhaltungsdosis	Tagestherapie-Kosten [Fr.]
OPSUMIT (Macitentan)	30 Tabl. / 10 mg	2'800.97	1 x täglich 1 Tablette	93.37
ADCIRCA (Tadalafil)	56 Tabl. / 20 mg	505.60	1 x täglich 2 Tabletten	18.06
TOV-Niveau				111.42
TQV-Preis (FAP)				3'342.68

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 7. Januar 2025, Preisen aus 3 Referenzländern (A, D, NL) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Filmtabl., 10/40 mg, 30 Stk.	Fr. 2'130.46

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl., 10/40 mg, 30 Stk.	Fr. 2'736.57	Fr. 2'992.60

- mit einer Limitierung:  
*„YUVANCI wird für die Langzeitbehandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II-III bei erwachsenen Patienten zur Reduktion der Morbidität vergütet. YUVANCI wird nur bei Patienten vergütet, welche zuvor mit stabilen Dosen von Macitentan 10 mg sowie Tadalafil 40 mg als separate Tabletten im Rahmen der PAH sowie innerhalb der jeweiligen Limitierungen behandelt wurden.  
Die Verordnung und die Verlaufskontrolle dürfen ausschliesslich durch einen Facharzt / eine Fachärztin für Pneumologie oder Kardiologie mit Erfahrung in der Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) erfolgen.“*
- mit folgender Auflage:
  - 12 Monate nach Aufnahme von YUVANCI in die SL wird die Wirtschaftlichkeit von YUVANCI überprüft. Hierzu sind dem BAG ein Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen bis zum 6. Februar 2026 einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Liegt das Resultat aus APV und TQV unter dem festgelegten Preis, wird eine Preissenkung verfügt. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird YUVANCI per 1. März 2026 aus der SL gestrichen.