

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selexipag gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2016 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selexipag im Vergleich zu einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklasse II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH). Selexipag wird dabei eingesetzt als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) und / oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-I) unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selexipag

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und / oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PDE-5-I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Der pU formuliert eine abweichende Fragestellung. Der pU gibt zwar zunächst an, eine patientenindividuelle medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus zu wählen. Anders als der G-BA verzichtet der pU aber auf den Zusatz, dass diese Therapie patientenindividuell optimiert sein sollte und sieht einzig Iloprost als mögliche medikamentöse Therapieoption einer patientenindividuellen medikamentösen Therapie an. Zudem definiert der pU die Teilpopulationen a und b. Die „Teilpopulation a“ umfasse dabei Patienten, für die auch Iloprost nicht infrage komme und für die daher lediglich ein abwartendes Vorgehen bis zu Verschlechterung der PAH zur Verfügung stehe. „Teilpopulation b“ umfasse die Patienten, für die Iloprost infrage komme.

Die Einschränkung des pU auf Iloprost als einzige Option einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie sowie die nachfolgende Aufteilung der Population ist nicht sachgerecht. Für die vorliegende Bewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Eine Aufteilung in Teilpopulationen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vorgenommen.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten herangezogen.

### **Ergebnisse**

Der pU identifiziert die Studie GRIPHON als relevante Studie für seine „Teilpopulation a“ (Patienten, für die Iloprost nicht infrage kommt und für die ein abwartendes Vorgehen bis zur Verschlechterung der PAH die einzige Therapieoption ist).

Bei der Studie GRIPHON handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Selexipag mit Placebo. Gemäß Einschlusskriterien sollten erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahre mit symptomatischer PAH und einer 6-Minuten-Gehstrecke von 50 m bis einschließlich 450 m zu Studienbeginn eingeschlossen werden. Es konnten Patienten aller WHO-Funktionsklassen (I bis IV) eingeschlossen werden. Der überwiegende Anteil der Patienten war allerdings der WHO-Funktionsklasse II (45,8 %) oder III (52,5 %) zuzuordnen und entsprach damit dem Anwendungsgebiet von Selexipag.

Die vom pU vorgelegte Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Die Studie eignet sich weder zur Beantwortung der vom pU definierten Fragestellung noch zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung:

- Die Studie GRIPHON ist nicht geeignet, die Fragestellung des pU zu Patienten, für die Iloprost nicht geeignet ist („Teilpopulation a“), zu untersuchen. Die Studie schloss ca. zur Hälfte Patienten der WHO-Funktionsklasse III ein. Iloprost ist genau für diese Patienten zugelassen. Außerdem konnten diese Patienten bei Verschlechterung der Erkrankung, also dem Erreichen einer Komponente des kombinierten primären Endpunkts, eine PAH-spezifische Therapie erhalten. Diese Therapie war nicht beschränkt auf bestimmte Arzneimittel, umfasste damit also auch Iloprost. Mit der Erweiterung der Therapie wurde jedoch die Behandlungs- und Beobachtungsphase der Studie beendet.
- 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 alle im Anwendungsgebiet von Selexipag zugelassenen Arzneimittel(kombinationen) zu berücksichtigen. Starre Vorgaben oder Einschränkungen zur Arzneimittelauswahl des Arztes sowie Einschränkungen von Dosisanpassungen sind nicht angemessen.

Bei der Studie GRIPHON handelt es sich um eine placebokontrollierte Studie. Zu Studienbeginn wurde die Therapie im Interventionsarm aufgrund der Gabe von Selexipag erweitert. Im Kontrollarm war keine Erweiterung vorgesehen – es wurde lediglich Placebo verabreicht. In beiden Behandlungsarmen durfte die bestehende Medikation zur Behandlung der PAH nicht angepasst werden. Die Studie ermöglicht damit nur einen Vergleich von Selexipag mit Placebo. Das Studiendesign erlaubte zwar bei Verschlechterung der PAH eine individuelle Anpassung der PAH-spezifischen Therapie, jedoch war dies als primäres Endpunktereignis definiert und beendete damit die verblindete und randomisierte Behandlungsphase für den Patienten.

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

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

Tabelle 3: Selexipag – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
Langzeitbehandlung der PAH bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und / oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PDE-5-I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.