

IQWiG-Berichte – Nr. 433

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

Dossierbewertung

Auftrag: A16-36
Version: 1.0
Stand: 12.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-36

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
- Christiane Balg
- Katharina Biester
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Marco Knellingen
- Anja Schwalm
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Selexipag, Hypertonie – Pulmonale, Nutzenbewertung

Keywords: Selexipag, 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	8
2.3.1 Informationsbeschaffung.....	8
2.3.2 Studienpool des pU	8
2.3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Studie GRIPHON	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit 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).....	16
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	16
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	17
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	18
2.7.2.3.1 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	18
2.7.2.3.2 Studienpool	19
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	19
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	19
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	19

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	20
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	20
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	21
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	21
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	21
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	21
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	21
3	Kosten der Therapie	22
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	22
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	25
3.2.1	Behandlungsdauer	26
3.2.2	Verbrauch	26
3.2.3	Kosten.....	26
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6	Versorgungsanteile	27
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	27
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
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	34

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie GRIPHON..... 36
**Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige
sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen) 39**

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selexipag.....	4
Tabelle 3: Selexipag – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selexipag.....	7
Tabelle 5: Selexipag – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
Tabelle 6: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sowie Wahl des pU.....	13
Tabelle 7: Selexipag – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	28
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	30
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selexipag vs. Placebo	36
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selexipag vs. Placebo	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWD	6-minute walk distance (6-Minuten-Gehstrecke)
EPAR	European Public Assessment Report
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonist
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PDE-5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
sGCS	Stimulator der löslichen Guanylatcyclase
WHO	World Health Organization (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 Selexipag gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.06.2016 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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 3 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 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 ^a
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

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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
<p>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</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 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 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selexipag

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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 (siehe Abschnitt 2.7.1). 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.

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 Selexipag (Stand zum 09.05.2016)
- bibliografische Recherche zu Selexipag (letzte Suche am 04.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Selexipag (letzte Suche am 09.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Selexipag (letzte Suche am 06.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die RCT GRIPHON für die von ihm definierte „Teilpopulation a“ als relevant ansieht. Für die „Teilpopulation b“ identifiziert der pU keine Studien.

2.3.2 Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT GRIPHON [3] 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).

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. Für die Fragestellung des pU ist die Studie GRIPHON nicht geeignet, da für Patienten bei Verschlechterung ihrer Erkrankung die Gabe von Iloprost nicht ausgeschlossen war und Iloprost damit grundsätzlich geeignet war. Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Studie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

2.3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Studie GRIPHON

Studienbeschreibung

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

Bei der Studie GRIPHON handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Selexipag mit Placebo. Es sollten erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahre mit symptomatischer PAH und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) 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 % [leichte körperliche Einschränkungen]) oder III (52,5 % [deutliche körperliche Einschränkungen]) zuzuordnen und entsprach damit dem Anwendungsgebiet von Selexipag.

Insgesamt wurden 1156 Patienten randomisiert und einer Behandlung mit Selexipag (574 Patienten) oder Placebo (582 Patienten) zugeteilt. Selexipag wurde in der Studie zulassungskonform bis zur höchsten individuell verträglichen Dosis hochtitriert [4].

Die Behandlungsphase endete mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts, dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende. Die mediane Behandlungsdauer betrug 70,7 Wochen im Selexipag-Arm und 63,7 Wochen im Placeboarm.

Fehlende Eignung der Studie GRIPHON für die Fragestellung des pU

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU mit der Studie GRIPHON die Fragestellung für Patienten untersuchen möchte, für die Iloprost nicht geeignet ist. Denn aus der vorangehenden Studienbeschreibung wird deutlich, dass ca. die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten der WHO-Funktionsklasse III zuzuordnen war. Iloprost ist genau für diese Patienten zugelassen [5]. Außerdem konnten diese Patienten bei Verschlechterung der Erkrankung, also dem Erreichen einer Komponente des kombinierten primären Endpunkts (siehe Tabelle 10), 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.

Population der Studie GRIPHON

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen, vorbehandelten Patienten mit ihrer PAH-spezifischen Therapie unzureichend kontrolliert waren und damit zulassungsgemäß behandelt wurden.

In die Studie GRIPHON wurden symptomatische Patienten eingeschlossen. Die Patienten durften ihre vor dem Studienbeginn begonnene PAH-spezifische Therapie bestehend aus ERA und / oder PDE-5-I weiterführen, solange die Dosierung der entsprechenden Arzneimittel in den letzten 3 Monaten stabil war. Ca. 80 % der eingeschlossenen Patienten waren mit einer solchen PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt. Eine Monotherapie mit einem ERA oder PDE-5-I vor Studienbeginn erhielten in der Selexipag-Gruppe 49,3 % und in der Placebogruppe 44,9 % der Patienten, eine Kombinationstherapie erhielten und 31,2 % bzw. 33,8 %.

Ungefähr 20 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten waren zu Studienbeginn therapienaiv und erhielten keine PAH-spezifische Begleitmedikation. Für diese Patienten geht aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie GRIPHON nicht hervor, dass für sie eine Therapie mit ERA und / oder PDE-5-I nicht infrage kommen. Eine zulassungsgemäße Anwendung von Selexipag liegt für diese Patienten folglich nicht vor.

Keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie GRIPHON

Gemäß der Festlegung des G-BA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patienten-individuell 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 (siehe Tabelle 10).

Die nachfolgend aufgeführten Vorgaben zur PAH-spezifischen Begleitmedikation in der Studie GRIPHON verdeutlichen, dass es sich um einen Placebovergleich handelt (siehe auch Anhang A):

- 1) Vom Einsatz einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH im Studienverlauf wurde dringend abgeraten.
- 2) Die Initiierung einer Prostanoidtherapie (inhalativ oder parenteral) war im Studienverlauf nicht erlaubt.
- 3) Die zu Studienbeginn bereits eingesetzte PAH-spezifische Therapie – bestehend aus einem PDE-5-I und / oder einem ERA – durfte bis zur Woche 26 der Studienbehandlung nicht verändert werden.
- 4) Nach der Verschlechterung der Erkrankung konnte die Behandlung mit parenteralen Prostanoiden zwar eingeleitet werden, führte jedoch zur Wertung als primäres Endpunktereignis und beendete damit die verblindete und randomisierte Behandlungsphase für den Patienten.
- 5) Ebenfalls bei Verschlechterung der Erkrankung führte die Notwendigkeit einer zusätzlichen PAH-spezifischen Therapie zusammen mit einer Verschlechterung der

6-MWD um $\geq 15\%$ bei Patienten der WHO-Funktionsklassen III zur Wertung als primäres Endpunktereignis und beendete damit die verblindete und randomisierte Behandlungsphase für den Patienten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selexipag bei erwachsenen Patienten mit PAH hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selexipag 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 Selexipag im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Selexipag – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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 arteriellen Hypertonie; PDE-5-I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Dieser leitet auf Basis der Studie GRIPHON einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten im Anwendungsgebiet ab, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes das Risiko einer Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegt („Teilpopulation a“). Für Patienten, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt („Teilpopulation b“), leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Selexipag ab, ohne dafür Daten vorzulegen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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. Tabelle 6 zeigt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie die gewählte Vergleichstherapie des pU.

Tabelle 6: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sowie Wahl des pU

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	Vergleichstherapie des pU
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 ^b	patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes das Risiko einer Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegt (Teilpopulation a): abwartendes Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der PAH ▪ Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt (Teilpopulation b): patientenindividuelle Therapie mit Iloprost (zur Inhalation) nach Maßgabe des Arztes
<p>a: Hinweise des G-BA zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation entweder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Kalziumkanalblocker 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. <p>b: einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern</p> <p>ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonal arterielle Hypertonie; PDE-5-I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Anders als der G-BA verzichtet der pU auf den Zusatz, dass diese Therapie patientenindividuell optimiert sein sollte. Im Weiteren konkretisiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie, da er für das Anwendungsgebiet von Selexipag einzig Iloprost als mögliche Therapieoption einer patientenindividuellen Therapie ansieht. Alle weiteren Therapieoptionen (PDE-5-I, ERA, Riociguat, parenterale Prostanoiden) schließt er aus.

Darüber hinaus teilt der pU die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Selexipag auf, da die Behandlung mit Iloprost nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag in Betracht komme (siehe Tabelle 6).

Dem Vorgehen des pU wird aus den nachfolgenden Gründen nicht gefolgt.

Alle vom pU ausgeschlossenen Arzneimittel sind mögliche Therapieoptionen zur Umsetzung einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie

ERA und PDE-5-I

Zur Behandlung der PAH kommen als Vertreter der ERA die Arzneistoffe Ambrisentan [6], Bosentan [7] und Macitentan [8] infrage, als Vertreter der PDE-5-I sind es Sildenafil [9] und Tadalafil [10]. Der pU schließt die Substanzen dieser beiden Wirkstoffklassen als mögliche Therapieoptionen einer patientenindividuellen medikamentösen Therapie aus, da Selexipag gemäß Fachinformation seiner Auffassung nach erst dann angewendet werden darf, wenn die Erkrankung des Patienten mit beiden Substanzklassen nicht mehr ausreichend kontrolliert ist oder wenn keine der beiden Therapieoptionen infrage kommt.

Der Interpretation des pU wird nicht gefolgt. Das Anwendungsgebiet von Selexipag ermöglicht den Einsatz von Selexipag bereits dann, wenn die Erkrankung mit mindestens einer der beiden Substanzklassen unzureichend kontrolliert ist, und nicht wie vom pU behauptet erst dann, wenn die Erkrankung mit beiden Substanzklassen nicht ausreichend kontrolliert ist [4].

Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat)

Zur Behandlung der PAH stellt der Wirkstoff Riociguat eine weitere Therapieoption dar [11]. Es handelt sich um den bisher einzigen Vertreter aus der Wirkstoffklasse der Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase. Riociguat schließt der pU mit Verweis auf einen veralteten Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA als möglichen Bestandteil einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie aus.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird Riociguat als mögliche Therapieoption zur Umsetzung der patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie angesehen.

Parenterale Prostanoid

Zur Behandlung der PAH sind als Vertreter der parenteralen Prostanoid Epoprostenol [12] und Treprostenil [13] zugelassen. Der pU beschreibt, dass diese beiden Wirkstoffe grundsätzlich im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehen. Dann aber begründet er den Ausschluss der parenteralen Prostanoid als mögliche Therapieoptionen einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie mit der „nicht komplikationslosen“ Verabreichung (z. B. aufgrund von Lagerungsvorschriften und Applikation) und den teils lebensbedrohenden Risiken, die mit deren Anwendung einhergehen [14-17]. Der pU verweist unter Berufung auf die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaften [18] auch darauf, dass die parenteralen Prostanoid in Deutschland

regelmäßig erst bei Patienten mit der WHO-Funktionsklasse IV und damit außerhalb des Anwendungsgebiets von Selexipag eingesetzt werden. Auch würden die parenteralen Prostanoiden erst dann eingesetzt, wenn konkret ein Rechtsherzversagen drohe oder bereits manifest ist [19].

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Epoprostenol und Treprostenil sind im Anwendungsgebiet von Selexipag (für Patienten mit WHO-Funktionsklasse III) zugelassen, und kommen damit grundsätzlich als mögliche Therapieoptionen einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie infrage.

Das Argument des pU, dass die Anwendung parenteraler Prostanoiden mit Risiken und Komplikationen einhergehen kann, ist insofern nicht nachvollziehbar, da genau dies – ein Unterschied hinsichtlich Nutzen und / oder Schaden im Vergleich zu Selexipag – im Rahmen einer Nutzenbewertung zu untersuchen ist.

Die Aussage des pU zur regelmäßigen Anwendung von Epoprostenol und Treprostenil bei Patienten mit der WHO-Funktionsklasse IV ist auf Basis der vom pU genannten Leitlinien und Empfehlungen nicht nachvollziehbar. Beide Substanzen werden zulassungsgemäß bereits für Patienten der WHO-Funktionsklasse III empfohlen. Auch in der aktuellen Version der vom pU genannten europäischen Leitlinie und weiteren, vom pU an anderer Stelle im Dossier zitierten Leitlinien sind keine anderen Empfehlungen zu entnehmen [20,21].

Das Argument des pU, dass parenterale Prostanoiden erst dann eingesetzt würden, wenn konkret ein Rechtsherzversagen drohe oder bereits manifest sei, verdeutlicht, dass diese Arzneimittel als Option zur Verfügung stehen sollten.

Vom pU benannte Therapieoptionen zur Umsetzung einer patientenindividuell optimierten Therapie sind nur teilweise nachvollziehbar

Inhalative Prostanoiden (Iloprost)

Bei Iloprost handelt es sich um ein inhalatives Prostanoid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse III [5]. Nach dem Ausschluss aller anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Selexipag kommt gemäß der Argumentation des pU einzig Iloprost als mögliche Therapieoption zur Umsetzung einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie infrage. Allerdings kommt Iloprost laut pU nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag infrage (siehe nachfolgender Abschnitt). Patienten für die Iloprost infrage kommt sind seiner Ansicht nach solche, „bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt“ („Teilpopulation b“, siehe Abschnitt 2.7.2).

Der Auffassung des pU, dass Iloprost als Therapieoption zur Umsetzung einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie infrage kommt, wird zwar gefolgt, allerdings kommen neben Iloprost auch alle oben genannten Therapieoptionen infrage. Ein

patientenindividueller Einsatz von Iloprost impliziert auch, dass Iloprost nicht gleichermaßen für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag geeignet sein muss.

Abwartendes Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der Erkrankung für vom pU definierte Population ist nicht angemessen

Wie oben beschrieben, kommt – laut pU – Iloprost nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag als medikamentöse Therapieoption infrage. Dies sei einerseits auf die „zeitaufwendige“ und „nicht komplikationslose“ Anwendung zurückzuführen [22] und andererseits durch die Zulassung bedingt, die die Anwendung auf Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse III beschränke.

Der pU schlussfolgert daraus, dass für Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, für die Iloprost nicht infrage kommt, das abwartende Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der Erkrankung die einzige Option ist („Teilpopulation a“, siehe Abschnitt 2.7.2).

Nachvollziehbar ist, dass Iloprost nur für Patienten der WHO-Funktionsklasse III zugelassen ist. Somit stellt Iloprost keine Therapieoption für Patienten der WHO-Funktionsklasse II dar. Allerdings ist das darüber hinaus vom pU angeführte Argument, die Anwendung von Iloprost sei zeitaufwendig und nicht komplikationslos, aus den bereits oben genannten Gründen nicht adäquat. Ein abwartendes Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung für Patienten der WHO-Funktionsklasse II ist für die vorliegende Fragestellung nicht sachgerecht, da für diese Patienten mehrere oben genannte zugelassene, vom pU ausgeschlossene, medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung stehen (z. B. Ambrisentan, Sildenafil oder Riociguat).

Schlussfolgerung

Für die Nutzenbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (siehe Tabelle 6). Demnach sind alle im Anwendungsgebiet von Selexipag zugelassenen Arzneimittel zu berücksichtigen. Der Arzt entscheidet auf patientenindividueller Basis, welche zugelassene Therapie für den jeweiligen Patienten die beste Option darstellt (z. B. Dosisoptimierung einer bestehenden Therapie, ein Wirkstoffwechsel oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe).

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 Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens für Selexipag zur Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklassen II und III. Selexipag ist zugelassen 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 Therapie nicht infrage kommen. Die Nutzenbewertung soll auf Basis von RCT unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Die Studiendauer soll mindestens 6 Monate betragen.

Der pU definiert 2 Teilfragestellungen. Die beiden Teilfragestellungen des pU ergeben sich dadurch, dass der pU innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzig Iloprost als mögliche Therapieoption ansieht. Nachfolgend unterteilt er die Population dahin gehend, ob für die Patienten eine Therapie mit Iloprost infrage kommt oder nicht (siehe Abschnitt 2.7.1). Daraus formuliert er folgende Teilpopulationen:

- Teilpopulation a: Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes das Risiko einer Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegt.
- Teilpopulation b: Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt.

Hinsichtlich der Fragestellung und Einschlusskriterien ergeben sich wesentliche Kritikpunkte, die nachfolgend beschrieben werden.

Population

Der Unterteilung in 2 Teilpopulationen wird in der Nutzenbewertung nicht gefolgt. Der Grund liegt darin, dass dem pU bereits in seiner Argumentation und Schlussfolgerung, Iloprost sei die einzige Therapieoption im Anwendungsgebiet von Selexipag und für Patienten für die Iloprost nicht zugelassen sei, käme nur abwartendes Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung infrage, nicht gefolgt wird (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.7.1).

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation gemäß Fachinformation von Selexipag.

Vergleichstherapie

Der Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU auf Iloprost als einzige Therapieoption einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie wird aus bereits genannten Gründen nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 6).

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 Selexipag 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 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 geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

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

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Suche in Studienregistern wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU besteht aus der RCT GRIPHON. Der pU zieht diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens in der von ihm benannten „Teilpopulation a“ heran („Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes das Risiko einer Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegt“).

Die vom pU vorgelegte Studie GRIPHON ist für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies ist damit begründet, dass in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie) nicht adäquat umgesetzt wurde (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten RCT vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studie GRIPHON 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 Selexipag herangezogen. Für die von pU definierte „Teilpopulation b“ argumentiert er allerdings an verschiedenen Stellen des Modul 4 A, dass ein indirekter Vergleich zwischen Selexipag und Iloprost nicht möglich sei. Dies liege daran, dass die Studiendauer der Studien mit Iloprost zu kurz sei und zudem wesentliche Unterschiede im Studiendesign zwischen den Iloprost-Studien und der Studie GRIPHON bestünden.

Da der pU weder eine Recherche noch Daten für einen indirekten Vergleich vorlegt, entfällt eine weitere Kommentierung.

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 Selexipag 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 Selexipag heranzuziehen. Allerdings leitet er für die von ihm benannte

„Teilpopulation b“ dann auf Basis von ihm als „qualitativ“ bezeichneten Vorteilen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Die Ableitung des Zusatznutzens ohne jegliche Evidenz ist nicht angemessen. Die Argumentation des pU wird daher nicht 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 bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene RCT GRIPHON (für „Teilpopulation a“) sowie auf „qualitative“ Vorteile von Selexipag gegenüber Iloprost (für „Teilpopulation b“).

Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Selexipag nicht relevant. Dies liegt daran, dass dem pU in der Aufteilung der Zielpopulation von Selexipag nicht gefolgt wird und die vom pU vorgelegte Studie GRIPHON für die Nutzenbewertung nicht relevant ist (siehe Abschnitt 2.3 sowie 2.7.2.7). 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 Selexipag vor. 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 nicht relevante Studie GRIPHON sowie die ebenfalls nicht relevante Argumentation zu „qualitativen Vorteilen“ von Selexipag gegenüber einer Behandlung mit Iloprost.

Auf Basis der Studie GRIPHON leitet der pU für die von ihm definierte „Teilpopulation a“ (Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes das Risiko einer Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegt) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Selexipag ab.

Auf Basis einer Argumentation von „qualitativen Vorteilen“ leitet der pU für die von ihm definierte „Teilpopulation b“ (Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko

überwiegt) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Selexipag ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Weder wird der Aufteilung der Zielpopulation von Selexipag gefolgt, noch ist die vom pU vorgelegte Studie GRIPHON für die Nutzenbewertung relevant. Die vom pU vorgelegten Daten sind insgesamt nicht für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 2.3 sowie 2.7.2.7).

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 Selexipag eingesetzt.

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 Selexipag 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 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung PAH stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation von Selexipag aus erwachsenen Patienten mit einer PAH der WHO-Funktionsklasse II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und / oder einem PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen [4]. Die Zulassung schließt Patienten mit idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewbserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern ein [4].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht in der Behandlung der PAH insbesondere eine Versorgungslücke bei Patienten mit leichter bis mittelschwer ausgeprägter Symptomatik (d. h. in den WHO-Funktionsklassen II und III), deren Symptome sich trotz einer Therapie mit ERA und / oder PDE-5-Inhibitoren nicht verbessern oder gar verschlechtern. Selexipag erfüllt laut pU den therapeutischen Bedarf bei vorbehandelten PAH-Patienten, die aufgrund der Progression ihrer Erkrankung zusätzlicher Therapieoptionen bedürfen und bei denen die Nutzen / Risiko-Abschätzung der Anwendung inhalativ verabreichter Prostanoiden jedoch noch negativ ausfällt.

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) [23] als Untergrenze und den Daten einer Analyse von Verordnungen PAH-spezifischer Medikamente (IMS-LRx-Analyse) [24] als Obergrenze zusammensetzt.

Untergrenze

Das COMPERA-Register enthielt zum Datenstand 01.11.2015 die Daten von 2569 Patienten mit PAH, davon 2031 Patienten aus Deutschland [23]. Zur Berechnung der Untergrenze wurden Patienten mit einer Diagnose einer PAH (Gruppe 1 der Dana-Point-Klassifikation) in 2014 berücksichtigt, die vor dem 01.01.2014 in einem deutschen Zentrum des COMPERA-Registers eingeschrieben waren [23]. 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) [23]. Der pU berechnet so eine Prävalenz von 835 PAH Patienten 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 724 GKV-Patienten mit PAH.

Im Weiteren grenzt der pU die Zielpopulation gemäß der Fachinformation auf Patienten mit der WHO-Funktionsklasse II und III ein. Aus den Daten des COMPERA-Registers ermittelt er einen den Anteil von 89 %. Daraus ergibt sich eine Prävalenz im Jahr 2014 von 644 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, Thelin) abgerechnet wurde. Aus den monatlich erhobenen Abrechnungsdaten ergeben sich im Mittel 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-Funktionsklassen 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 ist rechnerisch nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen ist jedoch nicht vollständig nachvollziehbar.

Die Berechnungen der Untergrenze auf Grundlage der Zahlen des COMPERA-Registers sind 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 einer Therapiedauer > 3 Monate im Register nicht erfasst.
- Etwa 650 Patienten, deren letzte Dokumentation vor dem 01.01.2014 lag, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Insgesamt stellt diese Auswertung also, wie der pU selbst ausführt, eine Unterschätzung der Untergrenze 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 einseitigen IMS-Analyse nicht abschließend beurteilbar. 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,
- inwiefern der vom Markt genommene Wirkstoff Sitaxentan berücksichtigt wurde.

Weiterhin wurde insbesondere bei der Obergrenze die Einschränkung der Zielpopulation gemäß der Fachinformation auf Patienten deren Erkrankung mit einem ERA und / oder einem PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder die für diese Therapien nicht infrage kommen, nicht berücksichtigt. Insbesondere weil auch Patienten berücksichtigt wurden, die mit diesen Wirkstoffen erfolgreich therapiert werden, ergibt sich eine Überschätzung.

Zusammenfassend stellt die vom pU berechnete Untergrenze eine Unterschätzung dar. Bei der vom pU berechneten Obergrenze ist von einer Überschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation auszugehen.

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. Der pU geht daher von konstanten Prävalenz- und Inzidenzraten aus. 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 [25]. 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 zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit 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 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus festgelegt. Zugelassen im Anwendungsgebiet sind folgende Wirkstoffklassen: ERA (Bosentan, Ambrisentan, Macitentan), PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil und Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Trepostinil und Epoprostenol) sowie ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGCS) (Riociguat).

Auf Basis der Fachinformation geht der pU davon aus, dass Patienten in der Zielpopulation entweder bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-Inhibitor unzureichend behandelt sein müssen oder für eine Therapie mit beiden Wirkstoffgruppen nicht infrage kommen. Der pU stellt daher die Jahrestherapiekosten ausschließlich für Iloprost zur Inhalation dar.

Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten von Selexipag separat für das 1. (Titrations- und Erhaltungsphase) und das 2. Jahr (Erhaltungsphase). Auch für Iloprost weist der pU die Jahrestherapiekosten getrennt für das 1. und das 2. Jahr aus, da er von einer stationären Einleitung der Therapie ausgeht.

Nachfolgend wurden jeweils nur die Berechnungen für das 2. Jahr bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Sowohl für Selexipag als auch für Iloprost geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der medikamentösen Therapien entsprechen den Fachinformationen [4,5,26].

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Selexipag in der Erhaltungsphase wird in der Fachinformation mit 200 bis 1600 µg 2-mal täglich oral angegeben [4].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Iloprost zur Inhalation entsprechen im Wesentlichen der Fachinformation [5,26]. Gemäß Fachinformation 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 [5,26].

Der pU berechnet die Kosten für den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Einzelinhalation.

3.2.3 Kosten

Selexipag ist erstmalig zum 01.07.2016 in der Lauer-Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich laut pU Kosten in Höhe von 4995,29 € (für eine Packung mit je 60 Tabletten in den Wirkstärken 200 und 1600 µg) bzw. 11644,51 € (für eine Packung mit 140 Tabletten in der Wirkstärke 200 µg). Die wirtschaftlichere Packungsgröße mit 140 Tabletten berücksichtigt der pU jedoch nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für das 2. Jahr.

Die vom pU angegebenen Kosten von Iloprost für den Verbrauch von einer Ampulle mit 2 ml pro Inhalation entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2016.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation von Selexipag keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind [4].

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 [27]. In der Fachinformation wird auf verschiedene Druckluft- und Ultraschall-Verneblersysteme mit Dosierfunktion verwiesen [5,26]. 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.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die angegebenen Jahrestherapiekosten von Selexipag im 2. Jahr entsprechen den Arzneimittelkosten und werden vom pU mit 60 776,03 € beziffert. Obgleich der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße für die Berechnung verwendet, sind diese Angaben in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten von Iloprost im 2. Jahr beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten für den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Inhalation in Höhe von 69 754,49 € bis 104 631,74 € sind plausibel. Unter Zugrundelegung eines Verbrauchs von einer Ampulle mit 1 ml pro Inhalation ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass der Großteil der Patienten mit einer Zweifachtherapie aus ERA und PDE-5-Inhibitor / sGCS grundsätzlich für eine Kombination mit einem weiteren Kombinationspartner infrage kommen. Er erwartet, dass 3 Jahre nach Markteinführung etwa 80 % der Patienten in dieser Gruppe zusätzlich mit Selexipag behandelt werden. Ausgehend von der Analyse der Arzneimittelverordnungsdaten der IMS-LRx-Datenbank [25] würde dies laut pU etwa 1200 Patienten entsprechen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU berechnete Größe der GKV-Zielpopulation ist mit großer Unsicherheit behaftet. Bei der vom pU berechneten Untergrenze ist von einer Unterschätzung und bei der Obergrenze von einer Überschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten von Selexipag im 2. Jahr sind in der Größenordnung plausibel, obgleich der pU nicht die günstigste Packungsgröße verwendet.

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 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.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Selexipag ist indiziert für die 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.

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Selexipag – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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.

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

Tabelle 8: 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
Selexipag	Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten und / oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	644–9575	Die vom pU berechnete Größe der GKV-Zielpopulation ist mit großer Unsicherheit behaftet. Bei der vom pU berechneten Untergrenze ist von einer Unterschätzung und bei der Obergrenze von einer Überschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen.
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: World Health Organization</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: 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 € ^a	Kommentar
Selexipag	Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten und / oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	60 776,03 ^b	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten von Selexipag im 2. Jahr sind in der Größenordnung plausibel. Bei Iloprost sind die berechneten Arzneimittelkosten im 2. Jahr 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 sind nicht nachvollziehbar.
patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus		69 820,19– 104 730,29 ^d	
Iloprost (inhalativ) ^c			
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU beziehen sich auf das 2. Behandlungsjahr. c: Der pU stellt die Jahrestherapiekosten ausschließlich für Iloprost zur Inhalation dar. d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU beziehen sich auf das 2. Behandlungsjahr und den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Inhalation. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: World Health Organization</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 für die qualitätsgesicherte Anwendung von Selexipag. Details sind Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers zu entnehmen.“

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

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

In den folgenden Fällen ist eine Behandlung mit Selexipag kontraindiziert:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Schwere koronare Herzerkrankung oder instabile Angina pectoris.*
- *Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate.*
- *Dekompensierte Herzinsuffizienz, sofern nicht engmaschig überwacht.*
- *Schwere Arrhythmien.*
- *Zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. transiente ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate.*
- *Angeborene oder erworbene Klappendefekte mit klinisch relevanten myokardialen Funktionsstörungen, die nicht mit einer pulmonalen Hypertonie in Verbindung stehen.*

Besondere Notfallmaßnahmen ergaben sich aus der Fachinformation nicht. Im Fall der Überdosierung sollten nach Bedarf Supportivmaßnahmen durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht wirksam.

Bei Uptravi® handelt es sich um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Anhang IId des European Assessment Report (EPAR) beschreibt folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Selexipag (Uptravi®):

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinbart mit der zuständigen nationalen Behörde die Einzelheiten für ein Verschreiber-Kit sowie ein kontrolliertes Distributionssystem und implementiert diese vor Inverkehrbringen des Arzneimittels in diesem Mitgliedsstaat. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass alle Ärzte, die beabsichtigen, Uptravi® zu verschreiben oder abzugeben, ein Verschreiber-Kit erhalten (Details zum Inhalt des Verschreiber-Kits finden sich in Abschnitt 3.4 des Dossiers).

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

- *Hypotonie*
- *Anämie*
- *Mit pulmonaler veno-okklusiver Krankheit assoziierte Lungenödeme*
- *Hyperthyreose*
- *Schwere kardiale Komplikationen*
- *Nierenfunktionseinschränkung/akutes Nierenversagen*
- *Blutungsereignisse*
- *Lichtbedingter Nicht-Melanom-Hautkrebs*
- *Mit dem Gefäßsystem der Retina assoziierte ophthalmologische Effekte*
- *Gastrointestinale Störungen, die auf eine Darminvagination hindeuten (als Ileus oder Obstruktion manifestiert)*
- *Medikationsfehler*
- *Off-Label-Anwendung*
- *Anwendung bei pädiatrischen Patienten*
- *Anwendung bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre*
- *Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit*
- *Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung*
- *Anwendung bei Dialyse-Patienten*
- *Gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP2C8, UGT1A3 und UGT2B7 oder Induktoren CYP2C8, UGT1A3 und UGT2B7*
- *Gleichzeitige Anwendung mit Substraten des intestinalen CYP3A4-Enzyms*

Mit Ausnahme des Risikos von Medikationsfehlern, dem durch die Maßnahmen, die im Anhang gemäß Art. 127a beschrieben werden, begegnet werden soll, werden die hier genannten Risiken durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in der Fachinformation adressiert.

Von der Fachinformation, dem Zulassungsbescheid oder dem EPAR abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selexipag (Uptravi®) 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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(26): 2522-2533.
4. Actelion. Uptravi: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Bayer. Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. GSK. Volibris 5 mg/10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Actelion. Tracleer 32 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Actelion. Opsumit 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Pfizer. Revatio 10 mg/ml: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Lilly, GSK. Adcirca 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2013 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. MSD. Adempas 1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Rotexmedica. Epoprostenol – Rotexmedica 0,5 mg Puler und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. OMT. Remodulin 5 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 17.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1425-1436.
15. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104(1): 9-21.

16. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 800-804.
17. Kallen AJ, Lederman E, Balaji A, Trevino I, Petersen EE, Shoulson R et al. Bloodstream infections in patients given treatment with intravenous prostanoids. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(4): 342-349.
18. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493-2537.
19. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2012; 154(Suppl 1): S20-S33.
20. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014; 146(2): 449-475.
21. 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(1): 67-119.
22. Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 124(4): 1294-1304.
23. Huscher D, Hoeper M, Pittrow D. Prävalenz und Inzidenz der PAH: Auswertung der COMPERA-Daten vom 01.11.2015 [unveröffentlicht]. 2015.
24. IMS Health. IMS LRx; source of business: PAH v2.7 04/2015; Reiter: Combi_OnDrug_Total [unveröffentlicht]. 2015.
25. IMS Health. IMS LRx; source of business: PAH v2.7 04/2015; Reiter: Combi_Detail, Auswertung zu Arzneimittelverordnungen in der PAH: Zweifachtherapie [unveröffentlicht]. 2015.
26. Bayer. Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 10.08.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Uniklinik Köln. Therapie und Versorgung mit Iloprost inhalativ in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie: Gutachten [unveröffentlicht]. 2015.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie GRIPHON

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selexipag vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GRIPHON	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten (18 bis 75 Jahre) mit symptomatischer PAH ^b , die einer der folgenden Gruppen angehörten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ idiopathische PAH ▪ angeborene PAH ▪ durch Medikamente und Toxine verursachte PAH ▪ PAH assoziiert mit Bindegewebserkran- kungen, angeborenen, systemisch- pulmonalen Shunts (mind. 1 Jahr nach chirurgischen Verschluss) oder einer HIV-Infektion 6-MWD von 50 m bis (einschließlich) 450 m zu Studienbeginn	Selexipag (N = 574) Placebo (N = 582)	<u>Screening:</u> 28 Tage <u>Behandlung:</u> bis zum Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts, dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende ^c <u>Beobachtung nach Behandlung:</u> Patienten, die die Behandlung vor Studienende beendeten, konnten an einer Nachbeobachtungsphase teilnehmen <u>doppelblinde Extensionsphase:</u> Patienten, die zum Studienende noch ihre Studienmedikation erhielten, wurde eine doppelblinde Behandlungsextension von bis zu 3 Monaten angeboten <u>offene Extensionsphase^d:</u> Alle Patienten konnten nach dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts eine offene, unkontrollierte Behandlung mit Selexipag erhalten	181 Zentren in 39 Ländern in Asien, Lateinamerika, Nord-Amerika, Osteuropa, West- Europa, Australien 12/2009–04/2014	primär: Zeit bis zum Auftreten des ersten CEC- bestätigten Morbiditäts – bzw. Mortalität-Ereignis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod (jeglicher Ursache) ▪ Hospitalisierung aufgrund einer Ver- schlechterung der PAH ▪ Lungentransplantation oder atriale Septostomie aufgrund einer Ver- schlechterung der PAH ▪ Initiierung einer parenteralen Prostanoid- therapie oder einer dauerhaften Sauerstofftherapie ▪ Fortschreiten der Erkrankung^e sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selexipag 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: dokumentierte hämodynamische Diagnose der PAH mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung vor dem Screening, die die folgenden Kriterien erfüllt: mittlerer pulmonal arterieller Druck in Ruhe von ≥ 25 mmHg, pulmonaler Gefäßwiderstand ≥ 400 dyn x s x cm^{-5} und einem pulmonalen Verschlussdruck oder linksventrikulärem enddiastolischen Druck ≤ 15 mmHg.</p> <p>c: Das Studienende war nach dem Erreichen von 331 CEC-bestätigten Ereignissen geplant.</p> <p>d: AC-065A303/GRIPHON OL</p> <p>e: Für Patienten in den WHO-Funktionsklassen II–III zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung: Verschlechterung der 6-MWD ≥ 15 % im Vergleich zum Basiswert (bestätigt durch 2 unabhängige Tests an unterschiedlichen Tagen in einem Zeitraum von 2 Wochen) und Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse. Für Patienten in den WHO-Funktionsklassen III–IV zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung: Verschlechterung der 6-MWD ≥ 15 % im Vergleich zum Basiswert (bestätigt durch 2 unabhängige Tests an unterschiedlichen Tagen in einem Zeitraum von 2 Wochen) und Notwendigkeit einer zusätzlicher PAH-spezifischen Therapie.</p> <p>CEC: Critical Event Committee; DMC: Data Monitoring Committee; HIV: humanes Immundefizienzvirus; 6-MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; N: Anzahl randomisierter Patienten; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Hersteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selexipag vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
GRIPHON	<p>Selexipag, Startdosis 200 µg (2-mal/Tag oral zum Essen)</p> <p>Die Dosis wurde wöchentlich um jeweils 200 µg erhöht bis zu einer patientenindividuell höchsten tolerierten Dosis (max. 1600 µg, 2-mal/Tag)</p> <p><u>erlaubte Begleitmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zugelassene ERA und / oder PDE-5-I waren erlaubt, wenn die Patienten seit 3 Monaten vor Studienbeginn eine stabile Dosierung erhalten haben. Die Dosierung durfte bis zur Woche 26 der Studienbehandlung nicht verändert werden. ▪ Eine Behandlung mit Diuretika war erlaubt, wenn die Patienten seit mind. 1 Monat vor Studienbeginn eine stabile Dosierung erhalten hatten. Die Dosierung durfte bis zur Woche 26 der Studienbehandlung nicht verändert werden <p><u>nicht erlaubte Begleitmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prostazyklin (Epoprostenol) oder Prostazyklin-Analoga (z. B. Treprostinil, Beraprost, Iloprost)^a ▪ weitere Prüfpräparate ▪ Vom Einsatz einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH bzw. einer Dosiserhöhung in der Studie wurde – bis zum Auftreten eines Ereignisses des (kombinierten) primären Endpunkts – dringend abgeraten. 	<p>Placebo (2-mal/Tag oral zum Essen)</p> <p>Titration analog zum Interventionsarm</p>
<p>a: ausgenommen war die einmalige Gabe zur Rechtsherzkatheteruntersuchung ERA: Endothelin-Rezeptorantagonist; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; PDE-5-I: Phosphodiesterase-5 Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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.

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kulla, Hans-Dieter; Bundesverband pulmonale Hypertonie e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?