



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Selexipag**

Vom 15. Dezember 2016

#### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selexipag (Uptravi®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten .....	7
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>10</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Selexipag ist der 15. Juni 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Juni 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in

5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Selexipag nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selexipag (Uptravi®) gemäß Fachinformation

Uptravi ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/ oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor 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 Bindegewebserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1)

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Selexipag zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen, ist eine **patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus**.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan und Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) (Sildenafil und Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol) sowie ein Stimulator der löslichen Guanylatyrase (sGC-S: Riociguat).
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.
- zu 3. Als zweckmäßige Vergleichstherapie sollen bevorzugt Therapien herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Es liegen zwei Beschlüsse zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Macitentan vom 17. Juli 2014 und Riociguat vom 16. Oktober 2014 vor. Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um Orphan Drugs. Bei Macitentan wird zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Selexipag am 15. Dezember 2016 eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 Satz 11 SGB V durchgeführt, da der Umsatz in der gesetzlichen Krankenversicherung 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten überschritten hat.

Im Ergebnis der Nutzenbewertungen wurde im Beschluss vom 17. Juli 2014 zu Macitentan zur Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II bis III als Monotherapie oder in Kombination ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Für Riociguat zur Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde im Beschluss vom 16. Oktober 2014 gleichfalls ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

- zu 4. Der aktuell allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet.

Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medi-

kamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.

Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selexipag wie folgt bewertet:

Für Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Selexipag zieht der pharmazeutischen Unternehmer die GRIPHON-Studie heran. Bei der GRIPHON-Studie 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 (6MWT) 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. Insgesamt wurden 1156 symptomatische Patienten randomisiert (Behandlung mit Selexipag n=574 Patienten, Placebo n=582). Eine Begleittherapie mit ERA und / oder PDE-5-I war 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. Ungefähr 80 % der eingeschlossenen Patienten waren mit einer solchen PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt. Die Behandlungsphase endete mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts (Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Morbiditäts- bzw. Mortalitäts-Ereignis), dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende.

Der pharmazeutische Unternehmer führt im vorgelegten Dossier sowie in der Stellungnahme aus, dass im Anwendungsgebiet von Selexipag ausschließlich Iloprost zur inhalativen Anwendung als möglicher Komparator infrage komme. Jedoch sei Iloprost einerseits nicht bei allen Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag zugelassen und andererseits übersteigen bei einigen Patienten die mit der Behandlung mit Iloprost einhergehenden Belastungen und Risiken den Nutzen der Behandlung. Für diese Patienten verbleibe für den behandelnden Arzt alternativ zu Selexipag als einzige Therapieoption das abwartende Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung. Daher unterteilt der pharmazeutische

Unternehmer im vorgelegten Dossier alle Patienten im Anwendungsgebiet in eine Teilpopulation, für die Iloprost als alleinige Therapieoption infrage komme, sowie in eine Teilpopulation mit Patienten, für die Iloprost nicht infrage komme und für die daher lediglich ein abwartendes Vorgehen bis zu Verschlechterung der PAH zur Verfügung stehe.

Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass zum einen Iloprost die alleinige Therapieoption im Anwendungsgebiet sei und zum anderen die GRIPHON-Studie jenes Patientenkollektiv abdecke, für die Iloprost nicht infrage komme, kann nicht gefolgt werden. Bei den eingeschlossenen Patienten in der GRIPHON-Studie waren ca. 20 % bei Studienbeginn therapienaiv; etwa die Hälfte der Patienten (Selexipag-Gruppe 49,3 %, Placebogruppe 44,9 %) erhielt vor Studienbeginn eine Monotherapie mit einem ERA oder PDE-5-I. Eine Kombinationstherapie aus ERA + PDE-5-I erhielten 31,2 % bzw. 33,8 % der Patienten. Für die therapienaiven Patienten kann nicht nachvollzogen werden, weshalb sie nicht für eine (Mono-)Therapie mit ERA oder PDE-5-I/sGC-S infrage kommen. Ebenso ist unklar, weshalb Patienten mit einer Monotherapie bei Studienbeginn, nicht auch einer Kombinationstherapie (ERA + PDE-5-I oder sGC-S) zugeführt werden können. Somit muss davon ausgegangen werden, dass für ca. 2/3 der Studienpopulation eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus im Sinne einer Monotherapie mit ERA oder PDE-5-I oder sGC-S bzw. einer Zweifach-Kombinationstherapie dieser Wirkstoffe möglich gewesen wäre. Diese Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erfolgt.

Für die verbleibenden Patienten, die zu Beginn der GRIPHON-Studie mit einer Kombinationstherapie aus ERA + PDE-5-I stabil behandelt worden sind, liegen keine Informationen vor, ob eine Therapieeskalation angezeigt war. Da die Zulassung von Selexipag von einer unzureichenden Kontrolle ausgeht, sollte in dieser Situation eine zusätzliche Therapieoption eingesetzt werden. Für Patienten in der Funktionsklasse III liegt eine Zulassung von inhalativem Iloprost vor. Es ist nicht nachvollziehbar, welche bzw. wie viele Patienten in der Studie nicht für Iloprost infrage kamen und für die daher lediglich ein abwartendes Vorgehen bis zu Verschlechterung der PAH zur Verfügung stand. Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass bei Verschlechterung der Erkrankung (also dem Erreichen einer Komponente des kombinierten primären Endpunkts und damit Ende der Behandlungs- und Beobachtungsphase der Studie), die Patienten eine weitere PAH-spezifische Therapie erhalten konnten. Diese Therapie war nicht beschränkt auf bestimmte Arzneimittel, umfasste damit also auch Iloprost. Ein Patientenkollektiv, das nicht für Iloprost infrage kommt, wurde hier nicht identifiziert.

Es bleibt festzuhalten, dass eine Diskrepanz besteht zwischen der Behandlungssituation der GRIPHON-Studie und dem zugelassenen Anwendungsgebiet.

Zusammenfassend ist eine Behandlung mit Placebo für einen überwiegenden Teil der Patienten in der Studie nicht sachgerecht und stellt zudem nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Daher eignet sich die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie nicht, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

Fazit:

Aus den oben genannten Gründen kann für die Bestimmung des Zusatznutzens die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie nicht herangezogen werden. Ein Zusatznutzen von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist entsprechend nicht belegt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die im Dossier zu Selexipag vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Der G-BA legt dem Beschluss die in den Beschlüssen zu Riociguat und Macitentan angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese Zahlen basieren auf einer Berechnung des IQWiG in der Nutzenbewertung zu Macitentan (Beschluss 17. Juli 2014). Da bei der vorliegenden Erkrankung insgesamt von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist, kann angenommen werden, dass sich die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet nicht grundlegend verändert hat. Da für Selexipag entsprechend des Anwendungsgebietes weniger Patienten infrage kommen, als bei den vorausgegangenen Beschlüssen, handelt es sich bei der Spanne im Beschluss sowohl in Bezug auf die Unter- als auch auf die Obergrenze wahrscheinlich um eine Überschätzung. Eine präzisere Angabe der Anzahl der Patienten ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Auch aus Gründen der Konsistenz zu den vorausgegangenen Beschlüssen wird die angegebene Spanne als sachgerecht erachtet.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Upravi® (Wirkstoff: Selexipag) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Oktober 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003774/WC500207173.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003774/WC500207173.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selexipag sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen die Versorgung der verschreibenden Ärzte mit einem Verschreiber-Kit, welches neben der Fachinformation von Upravi®, ein Begleitschreiben an die Verschreiber, einen Titrationsleitfaden für Verschreiber auf einer laminierten DIN A4-Karte, einen Titrationsleitfaden für Patienten sowie die Gebrauchsinformation enthalten soll.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurden hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Mögliche Auftitrierungen und Anfangsdosierungen wurden nicht berücksichtigt.

Dosierungsangaben aus der Fachinformation:

Selexipag individualisierte Erhaltungstherapie: oral zwischen 200 µg zweimal täglich und 1.600 µg zweimal täglich

Iloprost individualisierte Erhaltungstherapie: inhalativ 5 µg 6- 9 mal täglich.

Riociguat Erhaltungsdosis: die Maximaldosis beträgt oral 7,5 mg täglich (aufgeteilt auf 3 Einzeldosen a 2,5 mg)

Tadalafil Erhaltungsdosis: oral einmal täglich 40 mg (2x 20mg)

Sildenafil Erhaltung: oral 20mg dreimal täglich

Ambrisentan: oral 5 bis 10 mg einmal täglich

Bosentan Erhaltungsdosis: oral zweimal täglich 125 mg

Macitentan: oral einmal täglich 10 mg

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass Wirkstoffe der Wirkstoffklasse ERAs mit Wirkstoffen der Wirkstoffklasse PDE-5-I oder einem sGC-S in Abhängigkeit von der Funktionsklasse kombiniert werden können. Die Kosten für die Kombinationstherapie mit ERA und /oder PDE-5-I fallen sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen an. Auf eine separate Darstellung dieser Kosten wird jedoch verzichtet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selexipag	1 Tablette 2 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Iloprost	1 Inhalation 6-9 tgl.	kontinuierlich	365	365
Riociguat	1 Tablette 3 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Tadalafil	2 Tabletten 1 x tgl	kontinuierlich	365	365
Sildenafil	1 Tablette 3 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Ambrisentan	1 Tablette 1 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Bosentan	1 Tablette 2 x tgl.	kontinuierlich	365	365
Macitentan	1 Tablette 1 x tgl.	kontinuierlich	365	365



### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten/Ampullen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Ampulle)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selexipag	200; 1600 µg	60	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Iloprost <sup>2 3</sup>	5 µg/2 ml	300	2190 - 3285
Riociguat	2,5 mg	294	1095
Tadalafil	20 mg	56	730
Sildenafil	20 mg	300	1095
Ambrisentan	5; 10 mg	30	365
Bosentan	125 mg	56	730
Macitentan	10 mg	30	365

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Selexipag	5.299,11 € <sup>4</sup>	4.995,29 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 302,05 € <sup>6</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Iloprost	10.132,58 €	9.555,41 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 575,40 € <sup>6</sup> ]
Riociguat	9.540,68 €	9.538,91 € [1,77 € <sup>5</sup> ]
Tadalafil	841,13 €	793,40 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 45, 96 € <sup>6</sup> ]
Sildenafil	2796,33 €	2.437,01 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 357,55 € <sup>6</sup> ]

<sup>2</sup> Die angegebene Wirkstärke bezieht sich auf die am Mundstück freigesetzte Dosis.

<sup>3</sup> Die Kosten für Iloprost werden hier spezifisch für die Verwendung mit dem Venta-Neb-Inhalator dargestellt. (s. zusätzliche GKV-Leistungen). Für diesen Inhalator muss pro Einzelinhalation eine 2-ml Ampulle verwendet werden. Diese wird daher hier aufgeführt. Die Kosten für Iloprost bei der Verwendung eines Inhalators, der eine 1 ml Ampulle erfordert, sind entsprechend niedriger.

<sup>4</sup> Gleicher Preis für 200 µg und 1600 µg

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ambrisentan	3.701,13 <sup>7</sup> €	3.355,21 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 344,15 € <sup>6</sup> ]
Bosentan	3.290,37 €	3.101,26 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 187,34 € <sup>6</sup> ]
Macitentan	2.772,85 €	2.771,08 € [1,77 € <sup>6</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inhalator notwendig. In der Fachinformation werden folgende Optionen aufgeführt: HaloLite, Prodose, Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System. Nur der Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System sind in der Lauer-Taxe gelistet, allerdings ist ausschließlich für den Venta-Neb-Inhalator eine Preisinformation verfügbar, so dass dieser Inhalator hier exemplarisch aufgeführt wird. Der Inhalator zum Preis von 1400 Euro wird einmalig zum Verbleib beim Patienten berechnet. Kosten für das Verbrauchsmaterial in Höhe von 889,85 Euro fallen alle 3 Monate an. Die Vertragspreise der jeweiligen Kassen können hiervon abweichen. Bezogen auf ein Jahr belaufen sich die Kosten für das Verbrauchsmaterial auf 3559,40 Euro. Insgesamt ergeben sich damit für den Inhalator und das Verbrauchsmaterial 4959,40 Euro für das erste Jahr. In den darauffolgenden Jahren fallen nur noch Kosten für das Verbrauchsmaterial an.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 3. März 2015, eingegangen am 4. März 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Mai 2015 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 28. Januar 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des damals geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Mit Schreiben vom 8. Juni 2016 wurde der pharmazeutische Unternehmer über die angepasste zweckmäßige Vergleichstherapie informiert.

<sup>7</sup> Gleicher Preis für 5 mg und 10 mg

Am 13. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selexipag beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juni 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selexipag beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2016	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion (TO: Änderung zVT nach positive opinion)
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. November 2016 16. November 2016 30. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	-------------------	---------------------------------------------------------

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken