

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selexipag (Uptravi®)

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Behandlungssituationen im Anwendungsgebiet von Selexipag	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	32
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke (six minute walking distance)
6-MWT	6-Minuten-Gehtest (six minute walking distance)
ATC-Code	anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
cAMP	cyclisches Adenosin-Monophosphat
CEC	Critical Event Committee
EPAR	European Public Assessment Report
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IP-Rezeptor	Prostacyclin-Rezeptor
KI	Konfidenzintervall
MSM	„Marginal Structural Cox Proportional Hazards“-Modell
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PDE-5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
PIT	patientenindividuelle Therapie
RPSFT	Rank Preserving Structural Accelerated Failure Time
RR	Risk Ratio
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
Δ6-MWD	Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Anschrift:	Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH Konrad-Goldmann-Straße 5b 79100 Freiburg i. Br.

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Michael Danzl
Position:	Geschäftsführer
Adresse:	s. o.
Telefon:	+49 (0)761 45 64 11
Fax:	+49 (0)761 45 64 45
E-Mail:	michael.danzl@actelion.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Actelion Registration Ltd
Anschrift:	Chiswick Tower 13 th Floor 389 Chiswick High Road London W4 4AL Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selexipag
Handelsname:	Uptravi®
ATC-Code:	B01AC27

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Selexipag ist das erste Arzneimittel im Erkrankungsbild der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH), dessen Wirkziel der Prostacyclin-Signalweg ist und dass oral verabreicht werden kann.

Es handelt sich bei Selexipag um einen potenten und hoch-selektiven Agonisten des IP-Prostacyclin-Rezeptors, der im Organismus durch die Wirkung der Carboxylesterase 1 rasch in den aktiven Metaboliten ACT-333679 umgewandelt wird. Die Hauptwirkung am Rezeptor wird durch ACT-333679 vermittelt, welches den IP-Prostacyclin-Rezeptor 37-fach stärker stimuliert als Selexipag.

Die Stimulation des IP-Prostacyclin-Rezeptors durch Selexipag bzw. ACT-333679 führt zu einer Erhöhung des intrazellulären cAMP (cyclisches Adenosin-Monophosphat)-Spiegels. Auf physiologischer Ebene hat dies u. a. sowohl die Relaxation glatter Muskelzellen zur Folge und damit einhergehend die Vasodilatation pulmonaler Arterien, als auch die Inhibition der Proliferation glatter Muskelzellen und in unterschiedlichem Ausmaß die Inhibition der Thrombozytenaggregation.

Selexipag ist ein neuartiges Diphenylpyrazin-Derivat, das sich trotz ähnlicher Funktion strukturell und pharmakologisch von Prostacyclin (Prostaglandin I₂, PGI₂) und seinen Analoga unterscheidet und daher auch als Nicht-Prostanoid bezeichnet wird. Im Gegensatz zu den Prostanoiden besitzen Selexipag und sein aktiver Metabolit ACT-333679 eine hohe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Selektivität für den IP-Rezeptor und aktivieren andere humane Prostanoid-Rezeptoren gar nicht oder nur mit sehr geringer Potenz (die Potenz des aktiven Metaboliten ACT-333679 für den IP-Rezeptor ist etwa 140-fach höher als für die übrigen Prostanoid-Rezeptoren). Ebenso deuten tierexperimentelle Ergebnisse und Beobachtungen aus GRIPHON darauf hin, dass bei der chronischen Anwendung von Selexipag – ebenfalls im Gegensatz zu den Prostanoiden – höchstens im geringen Maße mit einer Tachyphylaxie, d.h. einer Wirkminderung des Wirkstoffs über die Zeit zu rechnen ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>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.</p> <p>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).</p> <p><u>Abschnitt 5.1</u></p> <p>[...] Die idiopathische/erbliche PAH war in der Studienpopulation die häufigste PAH-Ätiologie (58 %), gefolgt von PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (29 %), PAH in Assoziation mit einfachen korrigierten angeborenen Herzfehlern (10 %) sowie PAH in Assoziation mit anderen Ätiologien (Arzneimittel und Toxine [2 %] und HIV [1 %]). [...]</p>	<p>12. Mai 2016</p>	<p>A</p>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen 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</p> <p>Teilpopulation a: Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten das Risiko einer Behandlung mit Iloprost¹ deren Nutzen noch überwiegt</p> <p>Teilpopulation b: Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost¹ deren Risiko überwiegt</p>	<p>Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus</p> <p>Mögliche Therapieoptionen für Teilpopulation im Rahmen der zVT: <u>abwartendes Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der PAH</u></p> <p>Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus</p> <p>Mögliche Therapieoptionen für Teilpopulation im Rahmen der zVT: <u>patientenindividuelle Therapie mit Iloprost (zur Inhalation) nach Maßgabe des Arztes</u></p>
<p>¹⁾ In der Darreichungsform zur Inhalation a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch vom 13.05.2015 hatte der G-BA

„eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“ (im Weiteren: patientenindividuelle Therapie, PIT)

als zweckmäßige Vergleichstherapie von Selexipag festgelegt.

Zu beachten ist hierbei das im Vergleich zum Beratungsgespräch geänderte Anwendungsgebiet von Selexipag, demnach eine Behandlung von Selexipag nunmehr nur dann möglich ist, wenn eine Behandlung mit einem ERA oder einem PDE-5-I bereits erfolgt, oder aber die Patienten für eine (zusätzliche) Behandlung mit einem oder beiden dieser Wirkstoffe nicht infrage kommen. Die Anwendung von Selexipag ist demnach nur in den in Tabelle 1-8 genannten Behandlungssituationen zulässig.

Tabelle 1-8: Behandlungssituationen im Anwendungsgebiet von Selexipag

Patient bereits behandelt mit ...	Anwendung von Selexipag zugelassen (ja/nein)
ERA + PDE-5-I, die Erkrankung wird durch die bisherige Therapie unzureichend kontrolliert	Ja
ERA, die Erkrankung wird durch die bisherige Therapie unzureichend kontrolliert	Nur wenn PDE-5-I als zusätzliche Behandlungsoption nicht infrage kommen
PDE-5-I, die Erkrankung wird durch die bisherige Therapie unzureichend kontrolliert	Nur wenn ERA als zusätzliche Behandlungsoption nicht infrage kommen
therapienativ	Nur wenn die Behandlung mit ERA und PDE-5-I nicht infrage kommt

Nach Betrachtung aller im Krankheitsbild der PAH zugelassenen Wirkstoffe verbleibt einzig Iloprost zur Inhalation als möglicher medikamentöser Bestandteil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu beachten ist hierbei, dass auch die Behandlung mit Iloprost nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag in Betracht kommt, da nach Berücksichtigung des individuellen Erkrankungszustandes bei manchen Patienten das Risiko einer Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegen kann.

Für diese Patientengruppe steht mit Ausnahme der Behandlung mit Selexipag keine weitere zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung, sodass das abwartende Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der Erkrankung die einzige Option des behandelnden Arztes für diese Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Selexipag ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine ausführliche Betrachtung der Gründe für die Nicht-Eignung verschiedener Wirkstoffe im Rahmen der zVT findet sich in Abschnitt 3.1 des Nutzendossiers. Der folgende Abschnitt gibt eine kurze Zusammenfassung.

ERA und PDE-5-I kommen deswegen nicht als Alternative zu Selexipag in Betracht, da Selexipag laut Anwendungsgebiet nur dann angewendet werden darf, wenn eine (zusätzliche) Therapie mit einem oder beiden dieser Wirkstoffe nicht infrage kommt. Die Prostanoiden Epoprostenol und Treprostinil stellen ebenfalls keine Alternative zu Selexipag dar, da sie erst dann eingesetzt werden, wenn sich die Patienten trotz maximal möglicher Therapie mit ERA, PDE-5-I und Selexipag bzw. Iloprost in die WHO-/NYHA-Klasse IV verschlechtern und eine weitere Intensivierung der Therapie notwendig ist. Epoprostenol und Treprostinil ersetzen somit die Selexipag-Behandlung, eine Weiterbehandlung mit Selexipag wäre in dieser Situation keine Option.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Vorbemerkung

Obwohl sich die Prognose der von PAH Betroffenen im Verlauf der letzten Jahrzehnte durch die Einführung verschiedener neuer Arzneimittel zunehmend verbessert hat, handelt es sich bei dieser Erkrankung weiterhin um eine chronisch progressive und schlussendlich (mit Ausnahme der Herz-/Lungentransplantation) nicht heilbare Krankheit. Den bestmöglichen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit neuer Therapien in der PAH stellt entsprechend unzweifelhaft die Verringerung der Mortalität dar. Der Einsatz dieses Endpunktes in klinischen Studien ist jedoch sehr schwierig, wenn nicht sogar unmöglich, da die zum Nachweis signifikanter Behandlungseffekte notwendige Größe der Studienpopulation und die notwendige (lange) Studiendauer bei einem seltenen Leiden mit vergleichsweise geringer Krankheitsinzidenz und -prävalenz realistischer Weise nicht erreicht werden können.

Des Weiteren erscheint eine Studie mit Mortalität als primärem Endpunkt ethisch zweifelhaft, da dies implizieren würde, dass bei Patienten bis zum Erreichen des Endpunktes auch bei einer Krankheitsverschlechterung keine Therapieveränderung vorgenommen werden dürfte, obwohl die zur Zeit verfügbaren Behandlungsoptionen dies ermöglichen würden. Hierbei ist anzumerken, dass es in der PAH im Gegensatz zu anderen kardiovaskulären Erkrankungen vergleichsweise selten zum plötzlichen Herztod bzw. zum Tod ohne vorhergehende Verschlechterung (Mortalitätsereignis) kommt; i. d. R. geht bei der PAH dem Mortalitäts- ein Morbiditätsereignis voraus. Auf dieses Morbiditätsereignis muss dann reagiert werden, um idealerweise das Mortalitätsereignis zu verhindern. Somit ist festzuhalten, dass dem allgemeinen Anliegen nach Mortalitätsendpunktstudien bei einer seltenen Erkrankung wie der PAH aufgrund epidemiologischer und ethischer Beweggründe nicht entsprochen werden kann.

Entsprechend wurde keines der derzeitigen Arzneimittel in der Therapie der PAH aufgrund seiner Effekte auf den Endpunkt „Mortalität“ zugelassen; ihre Wirksamkeit wurde stattdessen in Kurzzeitstudien (3-6 Monate) über die Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) bzw. der damit verbundenen Strecke (6-MWD) als vermeintlichem Surrogat für klinisch-relevante therapeutische Wirksamkeit bestimmt. Eine Ausnahme hierzu bildet der bereits nutzenbewertete Wirkstoff Macitentan, der aufgrund einer Studie mit einem kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätsendpunkt zugelassen wurde.

Im gleichen Maße, wie sich das Verständnis über Entstehung und Pathologie sowie Diagnose und Behandlung der PAH weiterentwickelt hat, sind auch die Erwartungen an die in klinischen Studien verwendeten Endpunkte gestiegen. Die Veränderung der 6-MWD (Δ 6-MWD) wird aufgrund nachgewiesener fehlender Relevanz und Verlässlichkeit dieses

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktes zur Prognose des (dauerhaften) Therapieerfolgs als ungenügend zur Beurteilung der Wirksamkeit neuer PAH-Therapien angesehen. Im Verlauf der vergangenen Jahre wurde daher ein globaler Konsens für die Verwendung eines kombinierten Endpunkts erreicht, der auf klar messbaren, klinisch relevanten Ereignissen basiert. Dieser Konsens spiegelt sich in den Empfehlungen des 4. (Dana Point 2009) und des 5. Weltsymposiums (Nizza 2013) zur pulmonalen Hypertonie wider.

Nach Ansicht der EMA, dargelegt in ihrer Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien in der PAH, kann die Veränderung der 6-MWD zudem ausschließlich nur dann als primärer Endpunkt in konfirmatorischen Studien eingesetzt werden, wenn die beantragte Indikation des Arzneimittels auf die kurzfristige Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit abzielt bzw. beschränkt wird. Die Beantragung einer Indikation zur Langzeittherapie von Patienten mit PAH ist wiederum nur dann möglich, wenn als primärer Endpunkt ein klinisch relevanter Endpunkt verwendet wird, der neben der Mortalität die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verlässlich abbildet und gleichzeitig über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten (abhängig von der konkreten Zusammensetzung des Endpunktes) untersucht wird.

In der Zulassungsstudie von Selexipag (GRIPHON) wurde als primärer Endpunkt die Zeit bis zum ersten Auftreten eines vom Critical Event Committee (CEC, Komitee zur verblindeten und unabhängigen Beurteilung der Ereignisse des Endpunkts) bestätigten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses in einem ereignisgetriebenen Studiendesign analysiert. Dieser Endpunkt entspricht den von zahlreichen PAH-Experten und der EMA in global akzeptierten Richtlinien beschriebenen Anforderungen an einen harten, patientenrelevanten Kombinationsendpunkt, mit dem es möglich ist, den Langzeittherapieerfolg in der PAH zu bestimmen.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Teilpopulation a

Für die Patientengruppe in Teilpopulation a steht mit Ausnahme der Behandlung mit Selexipag keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung, sodass das abwartende Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der Erkrankung die einzige Option des behandelnden Arztes innerhalb der Teilpopulation ist. Der Placebo-Arm in GRIPHON entspricht durch das gewählte Studiendesign dem abwartenden Vorgehen und spiegelt daher auch die heutige klinische Praxis bei Patienten wider, bei denen das Risiko einer Iloprost-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung deren Nutzen noch überwiegt¹. Die Ergebnisse der Studie sind damit geeignet, eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Selexipag in Teilpopulation a zu treffen.

Selexipag erweist sich durch die Ergebnisse der GRIPHON-Studie als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel. Sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit, Verträglichkeit und Tolerabilität von Selexipag waren hierbei über alle untersuchten Subgruppen und Sensitivitätsanalysen konsistent.

Das Risiko des Auftretens eines Ereignisses des Endpunkts „Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten kombinierten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ im Vergleich zu Placebo wurde durch Selexipag um 40 %, d.h. deutlich sowie statistisch signifikant verringert (HR [99 % KI]: 0,60 [0,46; 0,78], $p < 0,0001$).

Ebenso wurde im Endpunkt „Zeit bis zum CEC-bestätigten Tod wegen PAH oder zur ersten CEC-bestätigten Hospitalisierung wegen PAH“ das Risiko eines Ereignisses deutlich, d.h. um 30 %, reduziert (HR [99 % KI]: 0,70 [0,50; 0,98], $p < 0,0031$). In konsistenter Weise führte die Anwendung von Selexipag zudem auch zu einer deutlichen Reduktion des Risikos für das Auftreten einer PAH-bedingten Hospitalisierung (HR [95 % KI]: 0,65 [0,50; 0,86], $p = 0,0022$).

Die Auswertung der CEC-bestätigten Todesfälle wegen PAH bis EOT ergab eine leichte numerische Imbalance, die aber nicht statistisch signifikant war (HR [99 % KI]: 1,16 [0,70; 1,93], $p = 0,7153$). Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dieses Endpunktes aufgrund der Problematik der informativen Zensierung in der Auswertung der Todesfälle bis EOT hoch verzerrt sind.

Das Risiko des Auftretens eines CEC-bestätigten Todesfalles bis Studienschluss ergab eine statistisch nicht signifikante Verringerung des relativen Risikos (HR [99 % KI]: 1,16 [0,70; 1,93], $p = 0,7153$), während das Risiko eines Todesfalles jeglicher Ursache bis zum gleichen Zeitpunkt in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war (HR [99 % KI]: 0,97 [0,68; 1,39], $p < 0,4214$). Wie die Ergebnisse aus RPSFT- und MSM-Analysen bestätigen, sind die Ergebnisse beider Endpunkte aber aller Voraussicht nach durch den erlaubten Therapiewechsel von Selexipag zu Placebo („*Cross over*“-Effekt) zu Ungunsten von Selexipag verzerrt.

¹ Wirksamkeit und Sicherheit von Selexipag wurden in der GRIPHON-Studie gegenüber Placebo verglichen. Eine zuvor begonnene patientenindividuelle Therapie mit ERA oder PDE-5-I konnte als PAH-spezifische Begleittherapie fortgeführt werden, eine bereits bestehende Prostanoidtherapie war jedoch Ausschlusskriterium für die Aufnahme in die Studie. Nach einer Verschlechterung des Patienten konnte die Behandlung mit Prostanoiden dennoch jederzeit eingeleitet werden, führte jedoch direkt oder indirekt zur Wertung als primäres Endpunktereignis und beendete damit die verblindete und randomisierte Behandlungsphase für den Patienten. Insofern entspricht das Studiendesign im Placebo-Arm von GRIPHON einem abwartenden Vorgehen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bei Patienten, deren Erkrankung mit einer Kombinationstherapie aus ERA und/oder PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist bzw. die für eine Therapie mit ERA und PDE-5-I nicht infrage kommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptome der PAH (nach G-BA-Definition) traten im Selexipag-Arm deutlich seltener auf als im Placebo-Arm (RR [95 % KI]: 0,85 [0,75; 0,96]), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p=0,0081$).

Die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen anhand der Veränderung der 6-MWD, verbesserte sich im Vergleich zum Basiswert bis Woche 26 in der Selexipag-Gruppe im Median um 4,0m (Placebo-Gruppe: -9,0m) und war damit statistisch signifikant besser als in der Placebo-Gruppe (Behandlungseffekt [99 % KI]: 12,0m [1m; 24m], $p=0,0027$). Aller Voraussicht nach sind die Ergebnisse des Gesamteffektschätzers der 6-MWD aber durch den hohen Anteil vorbehandelter Patienten in der Studie und den damit verbundenen Ceiling-Effekt verzerrt. Darauf deuten auch die Ergebnisse der entsprechenden Subgruppenanalyse hin.

Der Anteil der Patienten, bei denen im Vergleich zum Basiswert bis Woche 26 keine Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse beobachtet wurde, war in beiden Studienarmen vergleichbar (OR [99 % KI]: 1,16 [0,81; 1,66], $p=0,2843$). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass mit Ausnahme der Messungen zu Woche 26 und Monat 24 von Woche 8 an der Anteil der Patienten ohne Verschlechterung der WHO-/NYHA-Klasse zu allen Zeitpunkten im Selexipag-Arm besser war als im Placebo-Arm.

Ebenso konnte auch in Bezug auf die absolute Veränderung des CAMPHOR „Symptome“-Scores (Behandlungseffekt [99 % KI]: 0,0 [-1,0; 1,0], $p=0,2185$) bzw. der „Kurzatmigkeit“-Subskala des gleichen Scores (0,0 [-0,4; 0,0], $p=0,1700$) in Woche 26 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Zu erwähnen wäre hier noch, dass sich trotz der Titrationsstrategie von Selexipag, bei der das Auftreten Prostacyclin-spezifischer Nebenwirkungen *de facto* Voraussetzung zur Bestimmung der patientenindividuell höchsten Dosierung war, auch keine Verschlechterung der Lebensqualität eingestellt hatte. Zudem steht der CAMPHOR-Fragebogen nicht in allen notwendigen Übersetzungen zur Verfügung und konnte daher nur bei einem Teil der Patienten (ca. 40 % der Gesamtstudienpopulation) erhoben werden.

Selexipag erwies sich in GRIPHON als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel. Die Behandlung mit Selexipag führte im Vergleich zu Placebo zu ausgeglichenen Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) (RR [95 % KI]: 1,01 [1,00; 1,03]). Das Risiko für das Auftreten schwerwiegender UE (RR [95 % KI]: 0,93 [0,82; 1,06]) und für Therapieabbrüche aufgrund UE (RR [95 % KI]: 0,85 [0,73; 1,00]) wurde tendenziell verringert.

Die Untersuchung der UE von besonderem Interesse ergab in keiner der Gruppierungen (Hämorrhagie, Hypotonie, Störung des Auges) ein statistisch signifikant höheres oder niedrigeres Risiko für das Auftreten eines entsprechenden UE.

Wie aufgrund der Titrationsstrategie und des Wirkmechanismus zu erwarten war, traten unter Selexipag insbesondere im Verlauf der Titrationsphase häufiger Prostacyclin-assoziierte UE auf als unter Placebo (RR [95 % KI]: 1,45 [1,35; 1,55]). Bei den Prostacyclin-assoziierten UE handelt es sich aber vorwiegend um Ereignisse milder oder moderater Intensität, die mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

üblichen Therapiemethoden i. d. R. gut zu behandeln sind. Sie betreffen zudem vorwiegend die Verträglichkeit des Arzneimittels und nicht dessen Sicherheit.

Teilpopulation b

Es konnten keine relevanten RCT für die Nutzenbewertung von Selexipag identifiziert werden, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens in Teilpopulation b ermöglichen. Indirekte Vergleiche sind ebenfalls nicht möglich, da sämtliche für Iloprost zur Verfügung stehenden RCT mit einer Studiendauer von 12 Wochen zu kurz sind, um den Zusatznutzen einer Therapie in einer chronisch progredienten Erkrankung wie der PAH bewerten zu können. Zudem bestehen wesentliche Unterschiede zwischen den Iloprost-Studien und GRIPHON, der pivotalen Zulassungsstudie von Selexipag, die einen indirekten Vergleich schon aus methodischen Gründen ausschließen. Insbesondere liegen keine Studien vor, die eine Aussage zum Risiko des Auftretens von kombinierten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignissen oder zur Wirksamkeit von Iloprost in Kombination mit ERA und/oder PDE-5-I ermöglichen.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/ NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen 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</p> <p>Teilpopulation a: Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten das <i>Risiko</i> einer Behandlung mit Iloprost deren <i>Nutzen</i> noch überwiegt</p> <p>Teilpopulation b: Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der <i>Nutzen</i> einer Behandlung mit Iloprost deren <i>Risiko</i> überwiegt</p>	<p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten das Risiko einer Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegt (Teilpopulation a)

Morbidität

Der Einsatz von Selexipag führt zu einer deutlichen und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens i. S. v. § 5 Abs. 7 Satz 2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der AM-NutzenV in der Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen das *Risiko* einer Behandlung mit Iloprost zur Inhalation dessen *Nutzen* noch überwiegt.

Insbesondere führt Selexipag zu einer deutlichen und klinisch relevanten Verringerung des Risikos für das Auftreten eines Ereignisses des Endpunkts „Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten kombinierten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“ und damit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (jeweils im Sinne einer Vermeidung der Progression der Erkrankung).² Der für den primären Endpunkt beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird hierbei insbesondere durch eine Vermeidung von Hospitalisierungen, aber auch durch die Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung getrieben. Beide Komponenten für sich genommen würden ebenfalls bereits auf eine spürbare Linderung der Erkrankung (Komponente „Fortschreiten der Erkrankung“) bzw. eine Abschwächung schwerwiegender Symptome (indirekt erkennbar an einer geringeren Anzahl Hospitalisierungen) schließen lassen. Sensitivitätsanalysen, bei denen der primäre Endpunkt unter Ausschluss der vom G-BA kritisch bewerteten Komponenten „Fortschreiten der Erkrankung“ und „Initiierung einer Prostanoid- oder chronischen O₂-Therapie“ ausgewertet wurden, zeigen, dass die Ereignisse der beiden Komponenten nicht alleine ausschlaggebend für das Ergebnis des gesamten kombinierten Endpunkts sind. Auch nach Ausschluss beider Komponenten aus der Analyse verbleibt ein deutlicher und klinisch relevanter Effekt.

In der Auswertung der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH oder bis zum Tod wegen PAH wurde zudem eine deutliche Verringerung des kombinierten Risikos für das Auftreten eines der beiden Ereignisse beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war hierbei überwiegend auf die Verringerung des Risikos einer PAH-bedingten Hospitalisierung zurückzuführen. Diese Beobachtung ist konsistent zur Auswertung der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PAH, in der ebenfalls ein verringertes Risiko für das Auftreten einer PAH-bedingten Hospitalisierung durch Selexipag beobachtet wurde. Insgesamt gesehen führt Selexipag demnach zu einer deutlichen und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zur stationären Aufnahme wegen der PAH, was mit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen ist.

Selexipag führt darüber hinaus zu einer signifikanten Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke – einem Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten – und verringert das kombinierte Risiko des Auftretens der PAH-Symptome Dyspnoe, Synkope, Müdigkeit, Schwindel oder Ödeme. Folglich führt Selexipag zu einer relevanten Abschwächung schwerwiegender bzw. einer Verringerung von nicht-schwerwiegenden Symptomen der PAH.

Im Vergleich zu Placebo blieb die Symptomatik der PAH (bestimmt anhand der WHO-/NYHA-Klasse) bei einem größeren Anteil der Patienten unter Selexipag stabil bzw.

² Die spürbare Linderung der Erkrankung bzw. die Abschwächung schwerwiegender Symptome im Sinne der AM-NutzenV ergibt sich hierbei durch die Vermeidung der Progression, d.h. im Vergleich zum schwereren Krankheitsstand des Patienten, wenn er nicht mit Selexipag behandelt werden würde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verbesserte sich sogar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Insgesamt gesehen führt Selexipag zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung (ggf. im Sinne einer Vermeidung einer Verschlechterung) und einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gemäß §5 Abs. 7 der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Selexipag in der Endpunktkategorie Morbidität folglich als „beträchtlich“ anzunehmen.

Mortalität

Im Rahmen der GRIPHON-Studie konnte zwischen den Behandlungsgruppen kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf die PAH-bedingte Mortalität und die Gesamtmortalität beobachtet werden. Eine leichte numerische Imbalance der PAH-bedingten Mortalität in der Auswertung bis zum individuellen Behandlungsende (EOT) durch Selexipag im Vergleich zu Placebo ist weitgehend auf eine Verzerrung durch informative Zensierung der Daten zurückzuführen. Überdies war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Auch die Analyse der Gesamtheit der vorhandenen Daten zur PAH-bedingten Mortalität, d. h. bis zum Studienschluss bestätigt, dass kein nachteiliger Effekt auf die Mortalität durch Selexipag vorliegt. In dieser Analyse wurde – trotz einer wahrscheinlichen Verzerrung des Effekts zulasten von Selexipag durch den erlaubten Therapiewechsel von Placebo zu Selexipag nach Ende der Behandlungsphase – eine numerische Reduktion des Mortalitätsrisikos beobachtet, die jedoch nicht statistisch signifikant war.

Das Risiko eines Todesfalles jeglicher Ursache bis Studienschluss war in beiden Studienarmen vergleichbar, es ist aber aufgrund der Ergebnisse von Modellen, die die Effekte durch den erlaubten Therapiewechsel von Selexipag zu Placebo korrigieren, davon auszugehen, dass eine Verzerrung der Todesfälle zu Ungunsten von Selexipag vorliegt.

In der Gesamtbetrachtung sind insbesondere die Ergebnisse der Mortalitätsendpunkte als relevant zu erachten, bei denen der Erhebungszeitraum bis zum Studienschluss reichte und in deren Auswertung somit sämtliche im Studienzeitraum aufgetretenen Todesfälle berücksichtigt werden.

Ein Zusatznutzen/größerer Schaden von Selexipag in der Endpunktkategorie Mortalität ist daher nicht belegt.

Lebensqualität

Selexipag erweist sich als vergleichbar gegenüber Placebo sowohl in der Auswertung des „Symptome“-Scores des CAMPHOR-Fragebogens als auch in der „Kurzatmigkeit“-Subskala des gleichen Scores. Dies ist insofern bemerkenswert, als trotz der gewählten Titrationsstrategie, die eine Dosierung bis zum Auftreten von für den Patienten nicht mehr erträglichen Prostacyclin-spezifischen Nebenwirkungen vorsah, keine negative Beeinträchtigung der Lebensqualität beobachtet wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein Zusatznutzen/größerer Schaden von Selexipag in der Endpunktkategorie Lebensqualität ist daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Behandlung mit Selexipag erweist sich insgesamt als ähnlich sicher und verträglich wie die Behandlung mit Placebo und führt zu einer im Vergleich zu Placebo ausgeglichenen Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse. Das Risiko für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde tendenziell verringert.

Unter Selexipag traten insbesondere im Verlauf der Titrationsphase häufiger Prostacyclin-assoziierte unerwünschte Ereignisse auf als unter Placebo. Aufgrund der Titrationsstrategie, in der das Auftreten entsprechender UE *de facto* Voraussetzung zur Bestimmung der patientenindividuell optimalen Dosis war, und aufgrund des Wirkmechanismus war ein solcher Unterschied zulasten von Selexipag zu erwarten. Bei den Prostacyclin-assoziierten UE handelt es sich zudem vorwiegend um Ereignisse milder oder moderater Intensität, die mit üblichen Therapiemethoden i.d.R. gut zu beherrschen waren. Sie betreffen zudem vorwiegend die Verträglichkeit von Selexipag und nicht dessen Sicherheit.

Für die Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ ist ein Zusatznutzen/größerer Schaden somit nicht belegt.

Fazit

Die für die Teilpopulation a vorgelegte Studie GRIPHON besitzt ein niedriges Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und somit eine hohe Aussagekraft. Es haben sich darüber hinaus keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Aus GRIPHON lässt sich somit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse aus GRIPHON zeigen, dass Selexipag das erste den Prostacyclin-Signalweg adressierende Arzneimittel in der PAH ist, durch dessen Anwendung eine deutliche und klinisch relevante Reduktion patientenrelevanter Langzeitparameter der Erkrankung erreicht werden konnte. In der Endpunktkategorie Morbidität wurde hierbei ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Placebo nachgewiesen, in den übrigen Endpunktkategorien Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ist ein Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt.

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die insbesondere auf der Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit beruht. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Selexipag in der bewerteten Teilpopulation a mit „beträchtlich“ anzunehmen.

Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt (Teilpopulation b)

Wie bereits zuvor beschrieben, konnte für die Teilpopulation b keine relevante RCT identifiziert werden, die eine direkte Bewertung des Zusatznutzens von Selexipag gegenüber einer patientenindividuellen Anwendung von Iloprost zur Inhalation ermöglicht. Ebenso war auch ein indirekter Vergleich nicht möglich, da die zur Verfügung stehenden Iloprost-Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen zu kurz für eine Aussage zum Zusatznutzen in einer chronisch progredienten Erkrankung wie der PAH waren.

Auch wenn damit keine RCT-basierte klinische Evidenz zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegt, so lassen sich dennoch verschiedene qualitative Vorteile von Selexipag gegenüber der patientenindividuellen Anwendung von Iloprost zur Inhalation feststellen:

1. Iloprost ist in Deutschland ausschließlich zur inhalativen Anwendung zugelassen. Aufgrund seiner vergleichsweise kurzen Halbwertszeit ist es notwendig, dass Iloprost 6- bis 9-mal täglich inhaliert wird, wobei jede Inhalation mit einem Zeitaufwand von 4 bis 10 Minuten verbunden ist. Hinzu kommt die Zeit, die für die Vorbereitung des Inhalators und den anschließenden Reinigungsvorgang aufgewendet werden muss, sodass sich die Gesamtzeit für die Anwendung von Iloprost auf 15-30 Minuten je Inhalation bzw. auf 1,5-4,5 Stunden (bei 6-9 Inhalationen) je Behandlungstag summiert.

Die inhalative Anwendung von Iloprost ist zudem nicht komplikationslos. Aufgrund der Ablagerung des Wirkstoff-Aerosols im Inhalator kann es zu größeren und möglicherweise variablen Unterschieden zwischen vorbereiteter und tatsächlich inhalierter Dosierung kommen. Weiterhin haben auch die Tröpfchengröße und die Aerosolkonzentration einen bedeutenden Einfluss auf den Ablagerungsort in den Atemwegen und damit auch auf die Aufnahme in die pulmonalen Gefäße.

Es ist davon auszugehen, dass die Komplikationen und Probleme der inhalativen Anwendung von Iloprost, insbesondere die für die Behandlung aufzuwendende Zeit, einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben und auch zur Beeinträchtigung der Therapieadhärenz der Patienten führen könnten. Durch seine einfache und komplikationsfreie Anwendung als zweimal täglich oral einzunehmende Tablette besitzt Selexipag die genannten Einschränkungen von inhalativem Iloprost nicht, es ist daher auch nicht von einem nachteiligen Effekt auf Lebensqualität und Therapieadhärenz auszugehen. Dies wird auch durch die Ergebnisse der GRIPHON-Studie bestätigt, in der trotz der gewählten Titrationsstrategie, die *de facto* das Auftreten von unerwünschten Ereignissen voraussetzte, keine negative Beeinträchtigung der Lebensqualität beobachtet wurde.

2. Im Gegensatz zu Selexipag ist das Prostacyclin-Analogon Iloprost kein selektiver IP-Rezeptor-Agonist, sondern bindet (mit unterschiedlicher Affinität) auch andere Rezeptoren der Prostanoid-Rezeptor-Familie. Neben dem IP-Rezeptor aktiviert

Iloprost beispielsweise auch die Prostanoid-Rezeptoren EP₁ und EP₃, mit zum Teil vergleichbarer Potenz. Die fehlende Selektivität für den IP-Rezeptor kann ungewollte Nebenwirkungen auslösen bzw. deren Schwere und/oder Dauer negativ beeinflussen. Die Aktivierung der EP₁- und EP₃-Rezeptoren durch nicht-selektive Prostacyclin-Analoga kann u. a. eine Kontraktion der glatten Muskulatur im Magen auslösen, was zu Abdominalschmerzen oder Bauchkrämpfen – häufigen Nebenwirkungen der Prostanoidtherapie – führen kann. Versuche, die mit dem Magenfundus von Ratten durchgeführt wurden, konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass Selexipag und ACT-333679 im Gegensatz zu Iloprost nicht zu einer Kontraktion der Magenmuskulatur führen. Durch die gleichzeitige Behandlung mit einem EP₃-Antagonisten konnten die Iloprost-induzierten Kontraktionen signifikant reduziert werden.

Weiterhin kann auch die Wirksamkeit eines Prostanoids durch die fehlende Selektivität eingeschränkt sein. Die gleichzeitige Aktivierung des EP₃-Rezeptors kann beispielsweise dazu führen, dass der IP-Rezeptor-vermittelte vasodilatative Effekt durch die vasokonstriktive Aktivität des EP₃-Rezeptors negativ beeinflusst und sogar aufgehoben wird.

Die Selektivität Selexipags für den IP-Rezeptor ermöglicht es also, Patienten mit einer wirksamen Dosierung zu behandeln, ohne dass die Behandlung durch Tolerabilitätsprobleme eingeschränkt wird.

3. Das vorrangige Ziel der Therapie einer chronisch progressiven Erkrankung wie der PAH ist grundsätzlich immer der Langzeittherapieerfolg. Wird die Wirksamkeit eines Wirkstoffs aber ausschließlich anhand der Veränderung der 6-MWD – einem Endpunkt also, der nachweislich keine Aussagekraft für die Langzeitprognose der PAH besitzt – und nur über einen vergleichsweise kurzen Zeitraum von weniger als 6 Monaten bestimmt, ist dieser Langzeittherapieerfolg nicht gesichert. Vielmehr ist es notwendig, die Wirksamkeit des Wirkstoffs anhand eines klinischen und patientenrelevanten Endpunkts zu bestimmen, der neben der Mortalität die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verlässlich abbildet und gleichzeitig über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten untersucht wird. Dementsprechend unterscheidet die EMA in der PAH auch zwischen Zulassungen zur kurzfristigen Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Zulassungen zur Langzeitbehandlung.

Iloprost ist in Europa ausschließlich für die kurzfristige Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik zugelassen. Bei Selexipag hatte die EMA hingegen (für beide Teilpopulationen) explizit eine Zulassung für die Langzeittherapie der PAH erteilt. Sie bestätigt damit, dass die Überprüfung der Wirksamkeit im Rahmen der Zulassung ergeben hat, dass Selexipag zum Erreichen des Langzeittherapieerfolgs geeignet ist. Bei der Behandlung mit Iloprost hingegen ist unklar, ob ein über die kurzfristige Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit hinausgehender Effekt in der Langzeittherapie erreicht wird.

Die dargestellten Argumente zeigen deutlich, dass ein Zusatznutzen von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Teilpopulation b grundsätzlich vorhanden ist. Da

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

keine direkt vergleichenden RCT vorliegen und auch indirekte Vergleiche nicht möglich sind, lässt die wissenschaftliche Datengrundlage derzeit eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zu. Gemäß §5 Abs. 7 der AM-NutzenV ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Selexipag in der bewerteten Teilpopulation b daher mit „nicht quantifizierbar“ anzunehmen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Anwendungsgebiet von Selexipag (Uptravi[®]) ist wie folgt definiert:

„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.“

Demnach ist Selexipag für die Langzeitbehandlung von PAH-Patienten der WHO-/NYHA-Klassen II bis III zugelassen. In GRIPHON konnte gezeigt werden, dass Selexipag langfristig das Risiko von Morbiditätsereignissen bei PAH-Patienten vermindert. Dagegen hatten bisher in der PAH zugelassene Arzneimittel (mit Ausnahme von Macitentan [Opsumit[®]]) ihre Wirksamkeit lediglich im Sinne einer kurzfristigen Verbesserung der $\Delta 6$ -MWD nachweisen können.

Die Zulassung erstreckt sich über nahezu alle Subgruppen der PAH und schließt insbesondere idiopathische PAH, erbliche PAH sowie mit Bindegewebsstörungen bzw. angeborenen Herzfehlern assoziierte PAH³ ein.

Durch die Definition des Anwendungsgebietes müssen Patienten in der Zielpopulation von Selexipag entweder bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt sein oder kommen für eine (zusätzliche) Therapie mit den beiden Wirkstoffen nicht infrage (vgl.

³ Mindestens ein Jahr nach Korrektur.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abschnitt 1.4). Die Behandlung mit einem ERA oder einem PDE-5-I (ggf. zusätzlich zu einer bereits bestehenden Therapie mit einem der beiden Wirkstoffe) als Alternative zur Behandlung mit Selexipag ist bei den Patienten in der Zielpopulation damit durch die Zulassung von Selexipag ausgeschlossen.

Unabhängig von den Überlegungen zum Anwendungsgebiet geht Actelion zudem davon aus, dass fast alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag bereits mit einer Kombinationstherapie aus einem ERA und einem PDE-5-I behandelt werden. Die Annahme hierbei ist, dass nur sehr wenige der mit einem ERA oder einem PDE-5-I vorbehandelten bzw. therapie-naiven Patienten nicht für eine (zusätzliche) Therapie mit ERA und/oder PDE-5-I infrage kommen.

Gemäß den obigen Angaben wird die Zielpopulation von Selexipag (Uptravi®) wie folgt gefasst:

„Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen 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“

In Abhängigkeit von den im Rahmen der zVT PIT zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wird die Zielpopulation von Selexipag darüber hinaus in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten das *Risiko* einer Behandlung mit Iloprost deren *Nutzen* noch überwiegt (**Teilpopulation a**).
 - Mögliche Therapieoptionen innerhalb der zVT PIT:
abwartendes Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der PAH
- Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der *Nutzen* einer Behandlung mit Iloprost deren *Risiko* überwiegt (**Teilpopulation b**).
 - Mögliche Therapieoptionen innerhalb der zVT PIT:
patientenindividuelle Therapie mit Iloprost (zur Inhalation) nach Maßgabe des Arztes

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die derzeit verfügbaren Wirkstoffe zur Behandlung der PAH adressieren insgesamt drei an der Pathogenese der Erkrankung beteiligte Signalwege: den Endothelin-Signalweg (ERA), den NO-Signalweg (PDE-5-I, sGCS) und den Prostacyclin-Signalweg (Prostanoide).⁴ Nach der Diagnose der PAH wurden initial bisher üblicherweise entweder Arzneimittel eingesetzt, die den Endothelin-Signalweg hemmen, oder solche, die zu einer Aktivierung des NO-Signalwegs führen. Es handelt sich hierbei durchgehend um orale Arzneimittel mit einem verhältnismäßig gut zu beherrschenden Nebenwirkungsprofil.

In der Therapie der PAH besteht ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln zur Langzeittherapie bei Patienten mit leichter bis mittelschwer ausgeprägter Symptomatik⁵, deren Symptome sich trotz einer Therapie mit ERA und PDE-5-I nicht verbessern oder gar verschlechtern. Ebenso besteht ein Bedarf bei Patienten, die sich trotz Behandlung mit einem ERA oder einem PDE-5-I verschlechtern, für die die Therapie mit einem Wirkstoff aus der jeweils anderen Wirkstoffgruppe aber nicht infrage kommt.

Selexipag ist ein orales Nicht-Prostanoid-Arzneimittel, das den IP-Prostacyclin-Rezeptor mit hoher Selektivität aktiviert. Durch die orale Applikation ist Selexipag einfach und komplikationsfrei in der Anwendung und vermeidet dadurch insbesondere auch die negativen Umstände und Nebenwirkungen, die durch die parenterale Applikation von Epoprostenol und Treprostinil entstehen können. Aber auch im Vergleich zur inhalativen Applikation von Iloprost ist Selexipag eine Verbesserung für die Situation des Patienten, da statt der umständlichen und zeitaufwendigen Inhalation⁶ die zweimal tägliche orale Einnahme jeweils nur einer Tablette ausreichend ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selexipag wurde in GRIPHON nachgewiesen, einer Studie mit insgesamt 1.156 Patienten, deren mediane Behandlungsdauer im Selexipag-Arm 70,7 Wochen betrug. Primärer Endpunkt der Studie war der klinisch höchst relevante und von PAH-Experten geforderte Kombinationsendpunkt „Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten kombinierten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis“. PAH-spezifische (Begleit-)Medikation⁷ war in der Studie erlaubt, und tatsächlich wurden auch etwa 80 % der Patienten mit einem ERA, einem PDE-5-I oder der Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt.⁸ Von den 61 Patienten in deutschen Zentren hatten sogar 100 % einen ERA oder einen PDE-5-I erhalten, 62 % erhielten eine Kombination aus beiden Wirkstoffen. Der Großteil der Patienten (ca. 98 %) in der Studie waren Patienten in der WHO-/NYHA-Klasse II oder III.

Insofern erfüllt Selexipag vollständig den bestehenden therapeutischen Bedarf von vorbehandelten PAH-Patienten⁹, die aufgrund der Entwicklung ihrer Erkrankung zusätzlicher

⁴ Vgl. Abschnitt 3.2.1

⁵ D. h. entsprechend den Leitlinien von ESC/ERS von 2015 in der WHO-/NYHA-Klasse II und III.

⁶ Jede der täglich 6-9 Inhalationen mit Iloprost benötigt je nach Vernebler und inklusive Vorbereitung und Reinigung eine Zeit zwischen 15 und 30 Minuten.

⁷ Mit Ausnahme von Prostacyclin oder Prostacyclin-Analoga.

⁸ Vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

⁹ Vorbehandelt mit ERA und/oder PDE-5-I; bei Patienten mit ERA- oder PDE-5-I-Monotherapie ist eine Kombination mit einem Wirkstoff aus der jeweiligen anderen Wirkstoffgruppe nicht angezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung bedürfen, bei denen die Nutzen/Risiko-Abschätzung der Anwendung inhalativ verabreichter Prostanoiden jedoch noch negativ ausfällt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen 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 (Teilpopulation a + b)	646-9.575 ¹
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹) Die angegebenen Patientenzahlen sind grundsätzlich überschätzt, da der Anteil der Patienten, bei denen die Erkrankung durch die Behandlung mit ERA und/oder PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist oder die für eine Therapie mit ERA oder PDE-5-I grundsätzlich nicht infrage kommen, nicht quantifiziert werden kann. Es handelt sich hierbei um eine Entscheidung des behandelnden Arztes, die für jeden Einzelfall patientenindividuell getroffen werden muss; festgelegte Kriterien zur Identifikation der betreffenden Patientengruppe bestehen damit nicht.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen 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	Teilpopulation a: Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten das <i>Risiko</i> einer Behandlung mit Iloprost deren <i>Nutzen</i> noch überwiegt	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	646-9.575 ¹
		Teilpopulation b: Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der <i>Nutzen</i> einer Behandlung mit Iloprost deren <i>Risiko</i> überwiegt	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	646-9.575 ¹

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹) Die angegebenen Patientenzahlen sind grundsätzlich überschätzt, da der Anteil der Patienten, bei denen die Erkrankung durch die Behandlung mit ERA und/oder PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist oder die für eine Therapie mit ERA oder PDE-5-I grundsätzlich nicht infrage kommen, nicht quantifiziert werden kann. Es handelt sich hierbei um eine Entscheidung des behandelnden Arztes, die für jeden Einzelfall patientenindividuell getroffen werden muss; festgelegte Kriterien zur Identifikation der betreffenden Patientengruppe bestehen damit nicht.

Aufgrund der grundsätzlichen Überschätzung der gesamten Zielpopulation wurde auch eine weitergehende Quantifizierung der Größe der beiden Teilpopulationen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als nicht sinnvoll erachtet und nicht durchgeführt.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen 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	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase	
		61.941,60-81.423,23 Euro	39.890.390-779.627.427 Euro
		Jahr 2: Erhaltungsphase	
		60.776,03 Euro	39.139.763-581.930.487 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase
39.890.390- 779.627.427 Euro
Jahr 2: Erhaltungsphase
39.139.763- 581.930.487 Euro

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinations-therapie bei erwachsenen 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	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinations-therapie bei erwachsenen 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 ¹	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase	
			61.941,60-81.423,23 Euro	39.890.390-779.627.427 Euro
			Jahr 2: Erhaltungsphase	
			60.776,03 Euro	39.139.763-581.930.487 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
¹) Wie in Tabelle 1-11 beschrieben, wurde auf die Quantifizierung der Größe der Teilpopulationen mit relevantem Zusatznutzen verzichtet, da bereits die gesamte Zielpopulation grundsätzlich überschätzt ist. Andererseits unterscheiden sich die Jahrestherapiekosten je Patient nicht zwischen den beiden Teilpopulationen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wird daher ausschließlich die Größe der Gesamtzielpopulation herangezogen.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase
39.890.390-779.627.427 Euro
Jahr 2: Erhaltungsphase
39.139.763-581.930.487 Euro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell optimierte Therapie ¹					
A	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/ NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen 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	Iloprost (Ventavis®)	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	Jahr 1	
				72.541,16 – 106.973,04 Euro	46.716.507 – 1.024.266.858 Euro
				Jahr 2	
				69.820,19 – 104.730,29 Euro	44.964.202 – 1.002.792.527 Euro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verhinderbare Kosten: parenterale Prostanoid ²					
A	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen 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	Treprostinil s. c. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1	
				164.721,62 Euro	106.080.723 – 1.577.209.512 Euro
				Jahr 2	
				184.458,30 Euro	118.791.145 – 1.766.188.223 Euro
A	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen 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	Treprostinil i. v. (Remodulin®) Externe Pumpe	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1	
				192.525,25 Euro	123.986.261 – 1.843.429.269 Euro
				Jahr 2	
		Treprostinil i. v. (Remodulin®) Implantierbare Pumpe	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Jahr 1	
				170.147,54 Euro	109.575.016 – 1.629.162.696 Euro
				Jahr 2	
181.435,09 Euro	116.844.198 – 1.737.240.987 Euro				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verhinderbare Kosten: parenterale Prostanoid ²					
A	Langzeit- behandlung der PAH der WHO-/ NYHA-Klassen II und III, als Kombinations- therapie bei erwachsenen 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	Epoprostenol (Epoprostenol- Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbare PAH und mit Binde- gewebs- erkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktions- klasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit	Jahr 1	
				133.551,38 Euro	86.007.089 – 1.278.754.464 Euro
				Jahr 2	
				120.938,43 Euro	77.884.349 – 1.157.985.467 Euro
<p>¹) Wie in Tabelle 1-11 beschrieben, wurde auf die Quantifizierung der Größe der Teilpopulationen mit relevantem Zusatznutzen verzichtet, da bereits die gesamte Zielpopulation grundsätzlich überschätzt ist. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wird daher ausschließlich die Größe der Gesamtzielpopulation herangezogen.</p> <p>²) Mit den parenteralen Prostanoiden Treprostinil und Epoprostenol stehen weitere im Erkrankungsbild der PAH zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung. Die beiden Wirkstoffe stellen keine Alternative zur Behandlung mit Selexipag dar, sondern werden erst dann eingesetzt, wenn sich die Patienten nach WHO-/NYHA-Klasse IV verschlechtern und eine Weiterbehandlung mit Selexipag oder Iloprost keine ausreichende Therapieoption mehr ist. Da sie außerhalb des Anwendungsgebietes von Selexipag eingesetzt werden, stellen sie keine mögliche Therapieoption im Rahmen der zVT dar.</p> <p>Ungeachtet dessen entstehen durch die Anwendung der parenteralen Prostanoiden Kosten, die durch eine mögliche Verzögerung der Zeit bis zum Auftreten eines Morbiditätsereignisses durch Selexipag verhindert werden können. Aufgrund dessen werden in oben stehender Tabelle auch die Kosten der parenteralen Prostanoiden Treprostinil und Epoprostenol dargestellt. Sie sind jedoch nicht als Kosten im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern als möglicherweise verhinderbare Kosten anzusehen.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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[®]):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.