Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selexipag (Uptravi®)

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Modul 3 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Гabellenv	erzeichnis	2
Abbildung	gsverzeichnis	3
	ngsverzeichnis	
3 Mod	lul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Be	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1	Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	
3.1.4	Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Aı	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	19
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	19
3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	42
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	45
	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	54
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	55
3.2.7	Referenzliste für Abschnitt 3.2	
3.3 Ko	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	71
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßi	
	Vergleichstherapie	78
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	83
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	106
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	109
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	111
3.4 Aı	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	113
	Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	119
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einst	
	des Arzneimittels	
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
	Referenzliste für Abschnitt 3.4	

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Behandlungssituationen im Anwendungsgebiet von Selexipag	11
Tabelle 3-2: Ursachen der PAH	21
Tabelle 3-3: Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach WHO/NYHA	28
Tabelle 3-4: Begleiterkrankung bei 2.438 Patienten mit PAH im REVEAL-Register zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung	
Tabelle 3-5: Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH anhand der Auswertung des COMPERA-Registers	47
Tabelle 3-6: Abschätzung der Prävalenz der PAH anhand der Verordnungen PAH- spezifischer Arzneimittel in der IMS [®] LRx-Datenbank	50
Tabelle 3-7: Geschätzte Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der PAH (WHO-/NYHA-Klassen II und III) in Deutschland	51
Tabelle 3-8: Prognose der Patientenzahlen in der PAH bis 2020	52
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	55
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch (zu bewertendes Arzneimittel)	75
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen pro Patient pro Jahr	82
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßig Vergleichstherapie)	
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	93
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	98
Tabelle 3-20: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr	101
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	104
Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung	g 122

Abbildungsverzeichnis

\mathbf{S}	Seite
Abbildung 3-1: Historie der Klassifizierung des pulmonalen Hochdrucks	20
Abbildung 3-2: Vaskuläre Umbauprozesse der Pulmonalarterien in der PAH	23
Abbildung 3-3: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind	24
Abbildung 3-4: Prostanoid-vermittelte Signaltransduktion in den Blutgefäßen	26
Abbildung 3-5: Pathobiologische Veränderungen in der PAH	27
Abbildung 3-6: Diagramm der PAH-Progression über die Zeit	29
Abbildung 3-7: Vergleich der Überlebensraten vom Zeitpunkt der Diagnose für PAH und verschiedene Krebstypen	33
Abbildung 3-8: Überlebensraten von PAH-Patienten nach WHO-/NYHA-Klassen	34
Abbildung 3-9: Vergleich der relativen Belastung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen PAH und sieben anderen schwerwiegenden und	
lebensbedrohlichen Krankheiten.	36
Abbildung 3-10: Therapieschema in der PAH	40
Abbildung 3-11: Titrationsschema (zu bewertendes Arzneimittel)	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	
6-MWD	6-Minuten-Gehstrecke (six minute walking distance)	
ALT	Alanin-Aminotransferase	
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung	
APAH	assoziierte PAH	
AST	Aspartat-Aminotransferase	
AVP	Apothekenverkaufspreis	
BCRP	Breast Cancer Resistance-Protein	
cAMP	cyclisches Adenosin-Monophosphat	
ССВ	Kalziumkanalantagonist (calcium channel blocker)	
CEC	Critical Event Committee	
cGMP	cyclisches Guanosin-Monophosphat	
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)	
CPG	Committee for Practice Guidelines (der European Society for Cardiology)	
DDD	Defined Daily Dose	
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	
DP-Rezeptor	PGD ₂ -Rezeptor	
DRG	diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)	
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab	
EC	Europäische Kommission (European Commission)	
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)	
EPAR	European Public Assessment Report	
EP-Rezeptor	PGE ₂ -Rezeptor	
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist	
ERS	European Respiratory Society	
ESC	European Society for Cardiology	
ET-1	Endothelin-1	
EU	Europäische Union	

FC	Funktionsklasse (functional class)
FP-Rezeptor	$PGF_{2\alpha}$ -Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalactetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRIPHON	Prostacyclin (PGI ₂) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension
НРАН	angeborene bzw. hereditäre PAH
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio
IPAH	idiopathische PAH
IP-Rezeptor	Prostacyclin(PGI ₂)-Rezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
mPAP	pulmonal arterieller Mitteldruck (mean pulmonary arterial pressure)
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PCWP	pulmonaler Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PDE-5(-I)	Phosphodiesterase-5(-Inhibitor)
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin $F_{2\alpha}$
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ (Prostacyclin)
PH	Pulmonale Hypertonie
PHQ-8	Patient Healthcare Questionnaire 8
PIT	patientenindividuelle Therapie
PKV	private Krankenversicherung

PPH	primäre PH
PPHN	persistierende PH des Neugeborenen
PVH	pulmonal venöse Hypertonie
PVOD	pulmonale Venenverschlusskrankheit
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vesicular resistance)
REVEAL	Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management
s.c.	subkutan
SF-36	Medical-Outcome-Study-36-Item-Short-Form- Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
sGCS	Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (soluble guanylate cyclase stimulator)
TXA ₂	Thromboxan A ₂
TX-Rezeptor	TXA ₂ -Rezeptor
WHO	World Health Organization
WU	Wood Units
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
Δ6-MWD	Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
- 5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Fachinformation zu Uptravi[®] [1] definiert das Anwendungsgebiet von Selexipag folgendermaßen:

"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."

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Selexipag im genannten Anwendungsgebiet ist:

• eine patientenindividuelle medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus (im Weiteren: patientenindividuelle Therapie, PIT)

Die konkrete Ausgestaltung der patientenindividuellen Therapie ist abhängig von der jeweils untersuchten Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Selexipag. Es werden die folgenden Teilpopulationen unterschieden:

- 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:
 <u>abwartendes Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der PAH</u>
- 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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH hat am 03.03.2015 eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragt. Das Beratungsgespräch hat am 13.05.2015 in den Geschäftsräumen des G-BA in Berlin stattgefunden und wird unter der Vorgangsnummer 2015-B-021 geführt [2]. Eine Änderung der Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Selexipag erfolgte im Rahmen des Beratungsgespräches zu Macitentan vom 14.12.2015 (2015-B-141) [3].

In dem genannten Beratungsgespräch vom 03.03.2015 hatte der G-BA

"eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus"

als zweckmäßige Vergleichstherapie von Selexipag festgelegt. Der G-BA hatte die zVT zudem mit den folgenden Hinweisen ergänzt:

- Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation entweder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Calciumkanalblocker angesprochen haben oder nicht vasoreaktiv waren.
- Es wird davon ausgegangen, dass für therapienaive Patienten eine Kombinationstherapie in der Regel nicht angezeigt ist.
- Es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden.
- Der Wirkstoff Riociguat wird aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen und ist von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgenommen.¹

Die Festlegung der zVT durch den G-BA erfolgte auf Grundlage des ursprünglich beantragten Anwendungsgebietes von Selexipag; dieses wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses jedoch eingeschränkt. Das letztlich zugelassene Anwendungsgebiet von Selexipag

abschließend beurteilbar ist."

¹ Der Wortlaut dieses Hinweises ergibt sich aus der Formulierung in der Niederschrift zum Beratungsgespräch von Macitentan vom 14.12.2015 i.V. mit der dort vom G-BA getroffenen Aussage, dass "die zweckmäßige Vergleichstherapie zum Wirkstoff Selexipag analog angepasst wird". In der Niederschrift zum Beratungsgespräch von Selexipag vom 03.03.2015 war der entsprechende Hinweis folgendermaßen formuliert: "Mit Riociguat und Macitentan stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht

unterscheidet sich von der beantragten Definition insbesondere dadurch, dass eine Behandlung mit Selexipag nunmehr nur dann möglich ist, wenn eine Behandlung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA) und einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-I) bereits erfolgt oder aber die Patienten für eine (zusätzliche) Behandlung mit einem oder beiden dieser Wirkstoffe nicht infrage kommen (vgl. die unten stehende Konkretisierung der zVT PIT). Zudem wurde das Anwendungsgebiet von Selexipag auf die Behandlung von PAH-Patienten in WHO-/NYHA-Klassen II und III beschränkt, die Behandlung von Patienten in Klasse IV ist nicht Teil der Indikation.

Die patientenindividuelle Therapie umfasst sämtliche im Anwendungsgebiet von Selexipag zugelassenen medikamentösen Therapien, die nach Einzelfallprüfung durch den behandelnden Arzt verordnet werden können. Insofern umschließt die auf Grundlage des ursprünglich beantragten Anwendungsgebietes von Selexipag vom G-BA festgelegte zVT auch bereits die Therapieoptionen, die für die im Zulassungsprozess eingeschränkte Zielpopulation infrage kommen. Es ist also davon auszugehen, dass die Änderung des Anwendungsgebietes keine Änderung der zVT nach sich zieht. Lediglich die für den Arzt zur Auswahl stehenden Therapieoptionen innerhalb der zVT PIT werden durch das geänderte Anwendungsgebiet eingeschränkt.

Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT

Das Anwendungsgebiet von Selexipag definiert eine Population von erwachsenen Patienten mit PAH in den WHO-/NYHA-Klassen II und III, bei denen aufgrund des Fortschreitens ihrer Erkrankung der Bedarf nach einer weiteren Behandlungsoption besteht. Durch die Definition des Anwendungsgebietes müssen Patienten in der Zielpopulation von Selexipag hierbei entweder a) bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt sein oder b) für eine (zusätzliche) Therapie mit den beiden Wirkstoffen nicht infrage kommen (vgl. Tabelle 3-1). Die Behandlung der Patienten in der Zielpopulation mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-I) zusätzlich zur eventuell bereits bestehenden Therapie statt der Behandlung mit Selexipag ist damit durch die Zulassung von Selexipag ausgeschlossen.

Tabelle 3-1: 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
therapienaiv	Nur wenn die Behandlung mit ERA und PDE-5-I nicht infrage kommt

Zur Entscheidung der Frage, ab wann die Erkrankung eines Patienten durch die Therapie mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I nicht mehr ausreichend kontrolliert ist bzw. ab wann er für eine (zusätzliche) Therapie mit einem oder beiden dieser Wirkstoffe nicht infrage kommt, handelt es sich um eine Entscheidung des behandelnden Arztes, die für jeden Einzelfall patientenindividuell getroffen werden muss. Festgelegte, quantifizierbare Kriterien, an denen der Arzt sich bei dieser Entscheidung orientieren kann, bestehen nicht.

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

Im Erkrankungsbild der PAH sind die unten stehenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen (vgl. auch Modul 2). Aufgrund der Einschränkungen, die durch das Anwendungsgebiet von Selexipag vorgegeben werden, sowie aufgrund der spezifischen Anwendungsgebiete der einzelnen Wirkstoffe bzw. aufgrund des spezifischen Nutzen/Risiko-Verhältnisses, das mit ihrer Anwendung einhergeht, sind nicht alle Wirkstoffe gleichermaßen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT in Betracht zu ziehen:

• ERA (Macitentan, Bosentan, Ambrisentan)

Die Anwendung von Selexipag statt eines ERA ist durch das Anwendungsgebiet von Uptravi® ausgeschlossen. Insofern kann ein ERA zwar Teil einer patientenindividuellen Therapiestrategie sein, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Selexipag oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wird, kommt jedoch selbst nicht als möglicher Komparator von Selexipag innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT in Betracht.

Der Grund hierfür ist, dass das Anwendungsgebiet von Uptravi[®] die Anwendung von Selexipag ausschließlich bei Patienten erlaubt, die entweder für eine Behandlung mit einem ERA nicht infrage kommen oder deren bestehende Therapie bereits einen ERA einschließt (siehe oben).

• PDE-5-I (Sildenafil, Tadalafil)

Die Anwendung von Selexipag statt eines PDE-5-I ist durch das Anwendungsgebiet von Uptravi[®] ausgeschlossen. Insofern kann ein PDE-5-I zwar Teil einer patientenindividuellen Therapiestrategie sein, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Selexipag oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wird, kommt jedoch selbst nicht als möglicher Komparator von Selexipag innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT in Betracht.

Der Grund hierfür ist, dass das Anwendungsgebiet von Uptravi[®] die Anwendung von Selexipag ausschließlich bei Patienten erlaubt, die entweder für eine Behandlung mit einem PDE-5-I nicht infrage kommen oder deren bestehende Therapie bereits einen PDE-5-I einschließt (siehe oben).

• Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat)

Einziger derzeit zugelassener Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist Riociguat. Riociguat kann aufgrund der Hinweise des G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie PIT sein.

Der Grund hierfür ist, dass Riociguat "aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen und [...] von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgenommen" ist [3].²

• <u>Inhalierte Prostanoide (Iloprost)</u>

Iloprost gehört zur Wirkstoffgruppe der Prostanoide, die ähnlich wie der IP-Rezeptor-Agonist Selexipag auf den Prostacyclin-Signalweg wirken. Iloprost ist als mögliche Komponente der zVT PIT grundsätzlich heranzuziehen. Anders als bei den Wirkstoffgruppen der ERA bzw. der PDE-5-I schließt das Anwendungsgebiet von Selexipag eine alternative Behandlung mit Iloprost statt Selexipag nicht aus. Auch aus der Festlegung des G-BA ergeben sich keine Gründe, die für einen Ausschluss von Iloprost aus der zVT sprechen.

Iloprost ist in Deutschland zur Behandlung der PAH ausschließlich in der inhalativen Darreichungsform zugelassen. Aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit muss Iloprost 6-9 mal täglich inhaliert werden, wobei jede Inhalation etwa 4-10 Minuten dauert [4]. Hinzu kommt die Zeit, die für die Vorbereitung des Inhalators und den anschließenden Reinigungsvorgang aufgewendet werden muss, sodass die Gesamtzeit, die je Inhalation aufgebracht werden muss, etwa 15-30 Minuten beträgt. Die inhalative Anwendung von Iloprost ist somit als sehr zeitaufwendig für den Patienten anzusehen. Zudem ist sie auch nicht komplikationslos, da es aufgrund der Ablagerung des Wirkstoff-Aerosols im Inhalator zu größeren und möglicherweise variablen Unterschieden zwischen vorbereiteter und tatsächlich inhalierter Dosierung kommen kann. [5]. 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 [5].

Iloprost ist in Europa ausschließlich für Patienten in der WHO-/NYHA-Klasse III und damit nur in einem Teil des Anwendungsgebietes von Selexipag zugelassen. Da in der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur Arzneimittel berücksichtigt werden können, die eine Zulassung für das jeweilige Anwendungsgebiet besitzen, kann Iloprost daher für Patienten in der WHO-/NYHA-Klasse II kein Bestandteil der zVT PIT sein.

² Der Wortlaut dieses Hinweises ergibt sich aus der Formulierung in der Niederschrift zu Macitentan vom 14.12.2015 i.V. mit der dort vom G-BA getroffenen Aussage, dass "die zweckmäßige Vergleichstherapie zum Wirkstoff Selexipag analog angepasst wird". In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 03.03.2015 war der entsprechende Hinweis folgendermaßen formuliert: "Mit Riociguat und Macitentan stehen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist."

Weiterhin wird aufgrund der genannten Einschränkungen durch die aufwendige und nicht komplikationslose inhalative Anwendung bei einigen Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag das Risiko der Iloprost-Behandlung deren Nutzen noch überwiegen. Iloprost wird daher nur bei denjenigen Patienten als Bestandteil der zVT PIT herangezogen, bei denen ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis für die Anwendung vorliegt. Weiterhin ist auch die ausschließliche Zulassung von Iloprost in WHO-/NYHA-Klasse III zu beachten.

• Parenterale Prostanoide (Treprostinil, Epoprostenol)

Treprostinil und Epoprostenol sind zwei weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der Prostanoide, die als mögliche Bestandteile der zVT PIT im Anwendungsgebiet von Selexipag grundsätzlich zur Verfügung stehen. In Europa sind beide Wirkstoffe nur zur Behandlung von Patienten in der WHO-/NYHA-Klasse III bzw. IV (IV nur Epoprostenol) und ausschließlich in ihren parenteralen³ Darreichungsformen zugelassen [6, 7]. Die Anwendung als subkutane oder intravenöse Injektion ist jedoch mit verschiedenen Risiken und Limitationen verbunden.

So erfordert die Anwendung des Prostacyclins Epoprostenol, das wegen seiner kurzen 2-6 Minuten (unter physiologischen Bedingungen Halbwertszeit von kontinuierlich i.v. zugeführt werden muss, die Implantation eines zentralen Venenkatheters, der mit einer stets zu tragenden Pumpe verbunden ist. Zudem sollte die verwendete Epoprostenol-Lösung anhaltend möglichst auf 2-8°C gekühlt werden, da die maximale Verabreichungszeit der Lösung bei Zimmertemperatur ansonsten auf 12 Stunden sinkt [7]. Aufgrund dieser Bedingungen erweist sich die Verabreichung von Epoprostenol letztlich als kompliziert, belastend für den Patienten, verursacht zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem und ist mit zum Teil lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Katheterinfektionen oder Katheter-assoziierter Sepsis verbunden [8, 9]. Überdies kann es durch Versagen der Pumpe oder Ablösung des zentralen Venenkatheters zu einer lebensbedrohlichen Unterbrechung der Infusion kommen [8].

Für Darreichungsform von Treprostinil gelten intravenöse ähnliche Einschränkungen, wie sie auch für Epoprostenol beschrieben wurden. Im Gegensatz zu Epoprostenol steht für die Anwendung von Treprostinil i.v. jedoch eine implantierbare Pumpe zur Verfügung, die für eine etwas einfachere und weniger komplikationsreiche Anwendung im Vergleich zur Epoprostenol-Anwendung sorgt. Dennoch ist auch Treprostinil i.v. mit dem Auftreten von Infektionen der Blutbahn verbunden [6, 10]. Zudem ist Treprostinil i.v. gemäß aktueller Fachinformation insbesondere denjenigen Patienten vorbehalten, die eine Unverträglichkeit gegenüber der subkutanen Darreichung aufweisen und für die die Risiken einer intravenösen Anwendung als vertretbar scheinen – hier ist insbesondere die Möglichkeit einer

³ Hier gemeint: intravenös oder subkutan.

Infektion des Blutkreislaufs ausgehend von der zentralvenösen Injektionsstelle zu nennen [6]. Stattdessen sollte bevorzugt die subkutane Infusion von Treprostinil durchgeführt werden, bei der ebenfalls eine tragbare Pumpe zum Einsatz kommt. Bei der Anwendung von Treprostinil wie auch Epoprostenol kann es aufgrund des Versagens der Pumpe zu lebensbedrohlichen Unterbrechungen der Infusion kommen. Bei der subkutanen Infusion treten zudem sehr häufig zum Teil nicht tolerierbare Schmerzen an der Infusionsstelle auf [6, 11].

Aufgrund der Komplikationen und teils lebensbedrohenden Risiken, die mit der parenteralen Anwendung von Treprostinil und Epoprostenol einhergehen, werden beide Wirkstoffe in Deutschland i.d.R. erst bei bereits eingetretener Verschlechterung der Patienten nach WHO-/NYHA-Klasse IV und damit außerhalb des Anwendungsgebietes von Selexipag eingesetzt. Gemäß der deutschen Kommentierung der europäischen Leitlinien von European Respiratory Society (ERS) und European Society for Cardiology (ESC)⁴ sollten insbesondere die intravenösen Prostanoide sogar erst dann eingesetzt werden, wenn konkret ein Rechtsherzversagen bei den Patienten droht oder bereits manifest ist [13].

Insofern stellen die parenteralen Prostanoide in dem Sinne keine Alternative zur Therapie mit Selexipag dar, sondern werden erst dann eingesetzt, wenn sich die Patienten trotz maximaler 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 in dieser Therapiesituation die Behandlung mit Selexipag bzw. Iloprost, eine Weiterbehandlung mit Selexipag oder Iloprost wäre für diese Patienten aber keine Option.

Die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol werden daher zum Nachweis des Zusatznutzens von Selexipag als Bestandteil der zVT PIT nicht herangezogen.

Nach Betrachtung aller im Krankheitsbild der PAH zugelassenen Wirkstoffe verbleibt damit einzig Iloprost zur Inhalation als möglicher medikamentöser Bestandteil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie "patientenindividuell optimierte Therapie". Zu beachten ist hierbei aber, 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. Auch ist Iloprost nicht für das vollständige Anwendungsgebiet von Selexipag zugelassen, sondern nur zur Behandlung von Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III.

Für diese Patientengruppe steht mit Ausnahme der Behandlung mit Selexipag keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung, sodass das abwartende Vorgehen bis

⁴ Die deutsche Kommentierung der Kölner Konsensus-Konferenz von 2011 beruht noch auf der europäischen Leitlinie von 2009. Die europäische Leitlinie wurde zwischenzeitlich aktualisiert, die Empfehlungen zur Anwendung der Prostanoide bei Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag sind im Wesentlichen jedoch gleich geblieben [12].

zur weiteren Verschlechterung der Erkrankung die einzige Therapieoption des behandelnden Arztes für diese Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Selexipag ist.

Zusammenfassend ergeben sich für die Nutzenbewertung von Selexipag aus den zuvor genannten Gründen und in Abhängigkeit der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen die folgenden Teilpopulationen:

• 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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird gefolgt. Es wurde lediglich eine Konkretisierung des allgemein gefassten Begriffs der patientenindividuellen Therapie für das Anwendungsgebiet von Selexipag vorgenommen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Definition des Anwendungsgebietes von Uptravi[®] wurde der aktuell gültigen Fachinformation entnommen.

Die Benennung und Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Selexipag folgt der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch vom 13.05.2015, die durch die Ergebnisse des Beratungsgespräches von Macitentan vom 14.12.2015 angepasst wurde.

Die Darstellung von Arzneimitteln, die im Erkrankungsbild der PAH zugelassen sind, erfolgte auf Grundlage der Recherche in Modul 2. Ihre Eignung im Rahmen der zVT PIT wurde anhand der jeweiligen Fachinformation, anhand aktueller Fachartikel und anhand der Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz zur Therapie der PAH von 2011 diskutiert.

Eine strukturierte Literaturrecherche für diesen Abschnitt erscheint nicht sinnvoll und wurde daher nicht durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 und 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Uptravi[®] Filmtabletten. Fachinformation. Stand: Mai 2016.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-021. Wirkstoff: Selexipag.
- 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-141. Wirkstoff: Macitentan.
- 4. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis[®] 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 5. Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA, et al. (2003): Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. Chest; 124(4):1294-304.
- 6. OMT Med GmbH & Co. KG (2012): REMODULIN 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 7. Panmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

- 8. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G (2004): Treatment of pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine; 351(14):1425-36.
- 9. Mubarak KK (2010): A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. Respiratory medicine; 104(1):9-21.
- 10. Kallen AJ, Lederman E, Balaji A, Trevino I, Petersen EE, Shoulson R, et al. (2008): Bloodstream infections in patients given treatment with intravenous prostanoids. Infection control and hospital epidemiology; 29(4):342-9.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. (2002): 11. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine; 165(6):800-4.
- 12. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. (2009): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal; 30(20):2493-537.
- 13. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. (2011): Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. International journal of cardiology; 154 Suppl 1:S20-33.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren "Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) handelt es sich um eine seltene, chronisch verlaufende Erkrankung der Pulmonalarterien, die u.a. gekennzeichnet ist durch verstärkte Vasokonstriktion, Entzündungsreaktionen und vermehrte Proliferation in den distalen Abschnitten der Arterien der Lunge. Unbehandelt führt die PAH zu einem progressiven Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands (*pulmonary vascular resistance*, PVR) und damit letztlich zum Rechtsherzversagen und zum vorzeitigen Tod [1].

Im weiteren Verlauf dieses Abschnitts werden Definition, Einteilung und Ursachen der PAH, zugrundeliegende Pathophysiologie sowie die daraus resultierende Symptomatik und der natürliche Verlauf der Krankheit dargestellt. Schließlich wird die Zielpopulation im Sinne dieses Dossiers definiert.

Definition, Einteilung und Ursachen

Die PAH ist definiert durch das Vorliegen eines mittels Rechtsherzkatheters bestimmten präkapillären pulmonalen Hochdrucks mit einem pulmonal arteriellen Mitteldruck (*mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) ≥25 mmHg, einem pulmonalen Verschlussdruck ≤15 mmHg (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP), einer PVR >3 WU sowie einer normalen oder reduzierten Herzauswurfleistung [2].

Die gegenwärtige Klassifizierung des pulmonalen Hochdrucks (PH), die auch die PAH mit einschließt, folgt dem Klassifikationssystem des 5. PH-Weltsymposiums, das 2013 in Nizza, Frankreich, abgehalten wurde [3]. Diese Klassifikation, die u.a. auch der aktuellen europäischen Leitlinie von ESC und ERS zugrunde liegt [2], erlaubt es den Ärzten, innerhalb einer Gruppe von Erkrankungen, die sich in ihrer Symptomatik und Pathophysiologie sehr ähneln, genaue und differenzierte Diagnosen zu stellen, und dient somit auch der anschließenden Entscheidung für die geeignete Therapie. Basierend auf den Ätiologien und pathophysiologischen Mechanismen werden die unterschiedlichen Formen der PH in der Nizza-Klassifikation in fünf Gruppen unterteilt. Dabei sind in Gruppe 1 alle Erkrankungen als pulmonal arterielle Hypertonie zusammengefasst, die durch ein ähnliches klinisches Profil und nahezu die gleichen pathologischen Veränderungen der distalen pulmonalen Arterien gekennzeichnet sind, jedoch unterschiedliche Ursachen haben [3, 4].

Die Nizza-Klassifikation stellt den heutigen Stand eines Entwicklungsprozesses dar, der 1973 mit der Originalklassifikation durch die WHO im Rahmen der ersten PH-Weltkonferenz begonnen wurde (siehe Abbildung 3-1). Zu diesem Zeitpunkt wurde in der PH lediglich unterschieden zwischen einerseits primärer PH, einer Diagnose, die durch Ausschluss aller bekannten Gründe der PH zustande kam, und andererseits sekundärer PH, die durch das Vorhandensein einer identifizierbaren Grunderkrankung oder eines Risikofaktors definiert war [5]. 1998 kam es in Evian erstmals zu einer umfassenden Reklassifizierung dieses WHO-Systems, das in weiteren Konferenzen zunehmend verfeinert wurde [5]. In der aktuellen Nizza-Klassifikation entsprechen die ursprünglich als primäre PH klassifizierten Störungen den Kategorien der idiopathischen PAH (IPAH) und der angeborenen bzw. hereditären PAH (hereditary PAH, HPAH). Die Zuordnung der ehemaligen Gruppe der sekundären PH zu heute anerkannten Subgruppen stellt sich ungleich schwieriger dar, da diese sowohl Patienten mit PAH als auch Patienten mit anderen Formen der PH enthält (vergleiche auch Abbildung 3-1) [3, 6].

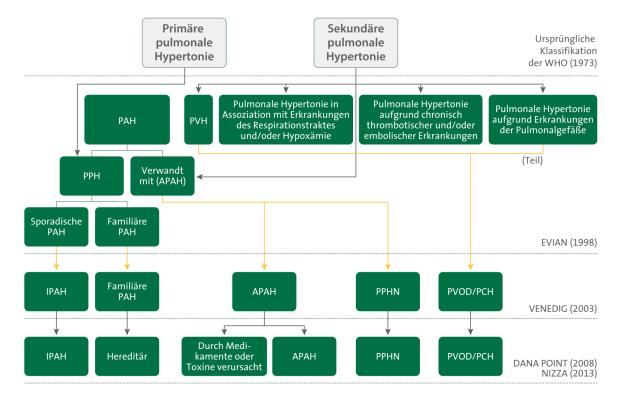


Abbildung 3-1: Historie der Klassifizierung des pulmonalen Hochdrucks Nach Simonneau et al. 2004, Simonneau et al. 2009 und Simonneau et al. 2013 [3, 5, 6]. APAH – assoziierte PAH, IPAH – idiopathische PAH, PAH – pulmonal arterielle Hypertonie, PCH – pulmonale kapilläre Hämangiomatose, PH – pulmonale Hypertonie, PPH – primäre PH, PPHN – persistierende PH des Neugeborenen, PVH – pulmonal venöse Hypertonie, PVOD – pulmonale Venenverschlusskrankheit

Die Ursachen der PAH werden weitestgehend ebenfalls durch das Klassifikationssystem nach Nizza wiedergegeben. Bekannte Risikofaktoren, die zur Erkrankung der PAH führen können, sind u.a. Bedingungen, mit denen die PAH assoziiert ist, wie z.B. verschiedene

Bindegewebserkrankungen, portaler Hochdruck, angeborene Herzfehler und HIV-Infektion (zusammengefasst als APAH), aber auch die Exposition mit verschiedenen Toxinen oder Medikamenten bzw. Drogen inklusive einiger appetitmindernder Stoffe und des toxischen Rapsöls (zusammengefasst als "durch Medikamente oder Toxine verursachte PAH"). Dem gegenüber steht die idiopathische PAH, der keine bekannte Ursache zugeordnet werden kann (vgl. auch Tabelle 3-2) [6].

Tabelle 3-2: Ursachen der PAH

Ätiologie	Ursache
Idiopathische PAH	Es kann keine bekannte Ursache zugeordnet werden
Angeborene PAH	In etwa 80% aller Fälle von angeborener PAH konnte eine Veränderung des Gens für den bone morphogenetic protein receptor 2 identifiziert werden. Das Vorliegen einer solchen Genmutation alleine führt jedoch nicht zwangsläufig zur Erkrankung, an deren Ausbruch scheinen noch weitere Faktoren beteiligt.
	Weitere Mutationen wie z.B. bei den Genen für das Mantelprotein Caveolin-1 oder das Kaliumkanalprotein KCNK3 wurden ebenfalls beobachtet.
Assoziierte PAH	
In Verbindung mit Bindegewebs- erkrankungen	Der Begriff Bindegewebserkrankungen umfasst eine Reihe verschiedener Erkrankungen, deren einendes Merkmal ist, dass sie hauptsächlich das Bindegewebe des Körpers betreffen. Neben der Haut, den Gelenken, den Bändern und den Muskeln beeinträchtigen sie jedoch auch die Funktion innerer Organe. Im Verlauf von Bindegewebserkrankungen wie z. B. der systemischen Sklerose kommt es im Körper zum Umbau und zur Proliferation des Bindegewebes. Wenn diese pathologischen Veränderungen auch die Pulmonalarterien betreffen, kommt es zur PAH.
In Verbindung mit HIV	Bei Patienten, bei denen eine HIV-Infektion festgestellt wurde, kommt es in 0,5 % der Fälle zusätzlich zur Entstehung pulmonal arteriellen Hochdrucks. Der Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen ist unklar.
In Verbindung mit portalem Hochdruck	20% aller Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, sind zusätzlich von einer PAH betroffen. Der Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen ist unklar.
In Verbindung mit angeborenem Herzfehler	Bei angeborenen Herzfehlern kann es aufgrund der Verbindung zwischen Körper- und Lungenkreislauf durch einen Shunt zu einer vermehrten Durchblutung im Bereich der Lunge kommen. Dies hat eine pulmonal arterielle Hypertonie zur Folge. In besonders schweren Fällen kann der Widerstand im Lungenkreislauf höher werden als im Körperkreislauf, sodass das Blut unter Umgehung der Lunge, d. h. ohne mit Sauerstoff versorgt worden zu sein, in den Körperkreislauf gelangt (Eisenmenger-Reaktion). In manchen Fällen entwickelt sich die PAH zudem auch nach erfolgreicher Operation eines angeborenen Herzfehlers.

Durch Medikamente oder Toxine verursachte PAH	Bestimmte Medikamente können nach Einnahme zur Entwicklung einer PAH führen. Insbesondere wurde in den 1960er-Jahren ein vermehrtes Auftreten von PAH nach der Einnahme von Appetitzüglern beobachtet (die heutzutage jedoch nicht mehr erhältlich sind). Aber auch bestimmte Drogen wie z. B. Kokain oder Toxine wie das toxische Rapsöl werden mit der Entwicklung einer PAH assoziiert.	
Neben den bereits genannten Ursachen kann die PAH auch durch Schistosomia durch chronisch hämolytische Anämien (wie z. B. Sichelzellanämie) oder ander seltene Erkrankungen ausgelöst werden.		
Quelle: Simonneau et al. 2013 [3]		

Auch wenn die verschiedenen PAH-Subgruppen aus biologischer Sicht nicht als identisch zu sehen sind, so gilt doch als allgemeiner Konsens unter Experten, dass sie sich durch genügend große Ähnlichkeit in ihrer Pathophysiologie auszeichnen, um sie in klinischen Studien zusammen untersuchen zu können [7]. In der Betrachtung von Studien aus unterschiedlichen Zeiträumen gilt es jedoch zu beachten, dass mögliche Unterschiede in der Patientenpopulation durch die historisch unterschiedlichen Klassifikationen eine Interpretation der Ergebnisse erschweren könnten.

Pathophysiologie

Morbidität und Mortalität in der PAH sind Folgen der fortschreitenden Umgestaltung der pulmonalen Arteriolen [8], deren Hauptausprägungen Muskularisierung der präkapillären Arteriolen, Zellproliferation in der Intima, Verdickung der Media infolge einer gesteigerten Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäße sowie angioproliferative, plexiforme Läsionen (ungesteuerte Proliferation der Endothelzellen) sind [9] (Abbildung 3-2). Aufgrund dieser pathologischen Veränderungen kommt es zu einem Anstieg des PVR, was wiederum einen Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast zur Folge hat [10]. Die Patienten werden in der Regel dann symptomatisch, wenn der rechte Ventrikel nicht genügend Druck aufbauen kann, um das Blutvolumen, das zur Aufrechterhaltung eines normalen Herzzeitvolumens erforderlich ist, gegen den erhöhten Widerstand vollständig in die Lungenarterien zu pumpen, und daher das Herzzeitvolumen nicht in ausreichender Weise erhöht werden kann, um dem Sauerstoffbedarf zu entsprechen [11]. Initial präsentieren sich die Patienten daher durch unspezifische kardiopulmonale Symptome wie z. B. Dyspnoe unter Belastung, Müdigkeit, Brustschmerzen, Synkopen, Palpitation und Ödeme in den unteren Extremitäten [12].

Normale

bei PAH

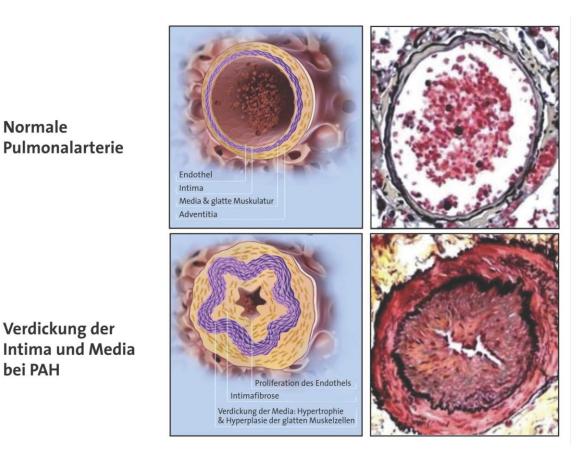


Abbildung 3-2: Vaskuläre Umbauprozesse der Pulmonalarterien in der PAH

Die zur Behandlung der PAH zur Verfügung stehenden Therapien basieren auf den der Krankheit zugrunde liegenden molekular-physiologischen Pathomechanismen, die sich als sehr komplex und multimodal darstellen [13]. Zu den molekularen Faktoren, die zur Vasokonstriktion und zur vaskulären Zellproliferation beitragen, zählen die Überexpression des starken Vasokonstriktors Endothelin sowie die verminderte Synthese der physiologischen Vasodilatatoren Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin [13].

Wie in Modul 2.1 bereits beschrieben, wirken die verschiedenen PAH-Therapeutika hierbei auf unterschiedliche Signaltransduktionswege (Abbildung 3-3).

Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), zu denen u.a. der bereits nutzenbewertete Wirkstoff Macitentan zählt, interagieren mit den Endothelin-Rezeptoren ET_A und ET_B und inhibieren dadurch die Wirkung von Endothelin-1 (ET-1), die für verstärkte Vasokonstriktion, Proliferation der glatten Muskelzellen, Inflammation und Fibrose verantwortlich ist [14].

Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) wiederum, zu denen u. a. Sildenafil zählt, inhibieren die PDE-5-vermittelte Degradation des cyclischen Guanosin-Monophosphats (cGMP), ein entscheidendes Second-Messenger-Molekül des NO-Signalweges, und verstärken somit die vasodilatatorische, antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung des NO [15]. Auf den gleichen Signalweg nimmt auch eine zweite Wirkstoffklasse,

die Klasse der Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (*soluble guanylate cyclase stimulator*, sGCS) Einfluss, deren einziger bisher zugelassener Vertreter Riociguat ist. Im Gegensatz zu den PDE-5-I hemmt Riociguat jedoch nicht den Abbau von cGMP, sondern stimuliert stattdessen die Synthese dieses Second-Messenger-Moleküls [16].

Substanzen aus der Klasse der Prostanoide schließlich, zu denen Epoprostenol und die Prostacyclin-Analoga zählen, führen zu einer Aktivierung des Prostacyclin-Weges, was durch Induktion der Produktion des Second Messengers cyclisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) zur Entspannung der glatten Muskulatur, zur Inhibition der Proliferation glatter Muskelzellen sowie zur Inhibition der Thrombozytenaktivität führt (auf die Rolle der Prostanoide und des Prostacyclin-Signalwegs wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen) [15]. Selexipag ist mit den Prostanoiden zwar insofern funktionell verwandt, als es ebenfalls den Prostacyclin-Weg anspricht, unterscheidet sich als selektiver Nicht-Prostanoid-Agonist des IP-Rezeptors strukturell und pharmakologisch aber stark von dieser Wirkstoffklasse [17].

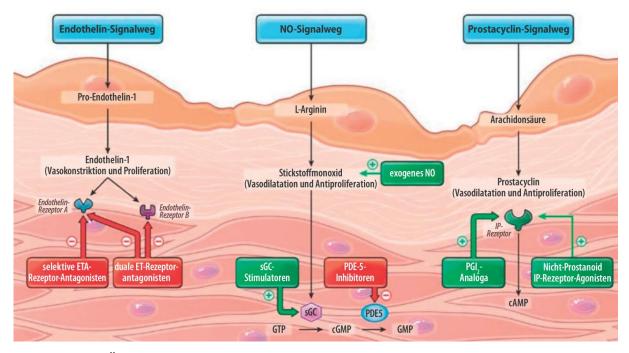


Abbildung 3-3: Überblick über Signaltransduktionswege, die an der Pathophysiologie der PAH beteiligt sind

Pluszeichen bedeuten einen aktivierenden Effekt, Minuszeichen einen inhibierenden Effekt. Quelle: Übersetzt aus Humbert et al. 2014 [18]. cAMP – cyclisches Adenosin-Monophosphat, cGMP – cyclisches Guanosin-Monophosphat, ET-Rezeptor – Endothelin-Rezeptor, PDE-5 – Phosphodiesterase-5, sGC – lösliche Guanylatcyclase, PGI $_2$ – Prostaglandin I $_2$ (Prostacyclin), IP-Rezeptor – Prostacyclin-Rezeptor

Die Rolle der Prostanoide und des Prostacyclin-Signalwegs in der Pathogenese der PAH

Bei den Prostanoiden (hier gemeint im weiteren Sinn)⁵ handelt es sich um eine Gruppe biologisch aktiver Lipide mit 20 Kohlenstoffatomen, die durch die sequentielle Aktivität von Cyclooxygenase- und spezifischen Prostaglandinsynthase-Enzymen aus dem Vorläufermolekül Arachidonsäure gebildet werden [19]. Grundsätzlich werden 5 Prostanoide unterschieden: Prostaglandin I₂ (PGI₂, Prostacyclin), Prostaglandin D₂ (PGD₂), Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin F₂α (PGF₂α) und Thromboxan A₂ (TXA₂) [20]. Diese 5 Prostanoide können mit insgesamt 9 Prostanoid-Rezeptoren interagieren. Von diesen werden 8 Rezeptoren als klassische Prostanoid-Rezeptoren angesehen (Bezeichnung des Rezeptors in Klammern): PGI₂-Rezeptor (IP), PGD₂-Rezeptor (DP₁), PGE₂-Rezeptoren (EP₁-4), PGF₂α-Rezeptor (FP) und TXA₂-Rezeptor (TX). Beim neunten, nicht-klassischen Prostanoid-Rezeptor handelt es um einen zweiten Rezeptor für PGD₂ (DP₂; auch: CRTH₂), der bisher jedoch nur wenig charakterisiert ist und auf den im Weiteren daher nicht näher eingegangen wird.

Die Prostanoid-Rezeptoren, bei denen es sich ausnahmslos um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren handelt, spielen u. a. eine entscheidende Rolle in der Regulation des Muskeltonus in der glatten Muskulatur der Blutgefäße, d. h. in der Vermittlung von Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion (vgl. Abbildung 3-4). Man kann die Prostanoid-Rezeptoren grob in relaxierende Rezeptoren, die letztlich durch Aktivierung der Adenylat-Cyclase zu einem Anstieg der intrazellulären cAMP-Spiegel führen (EP₂, EP₄, IP und DP₁), und kontraktile Rezeptoren, die einen Anstieg des intrazellulären Calcium-Spiegels auslösen (TP, EP₁ und FP), unterteilen [19, 20]. Einen gewissen Sonderfall bildet der EP₃-Rezeptor, der durch Inhibition der Adenylat-Cyclase zu einer Verringerung der cAMP-Spiegel in der Zelle führt und dadurch letztlich einen kontraktilen Effekt vermittelt [20].

⁵ Der Ausdruck "Prostanoide" bezeichnet im eigentlichen Sinn eine Gruppe hormonähnlicher Substanzen, die insbesondere die Substanzgruppe der Prostaglandine und Thromboxan miteinschließt. Mit Ausnahme des folgenden Abschnitts wird innerhalb dieses Dossiers jedoch der Ausdruck "Prostanoide" im engeren Sinne stellvertretend für die Wirkstoffgruppe der synthetischen Prostacycline (Epoprostenol) bzw. der Prostacyclin-Analoga (Iloprost, Treprostinil) verwendet. Ausschließlich diese Prostanoide besitzen in der Behandlung der PAH therapeutische Bedeutung.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

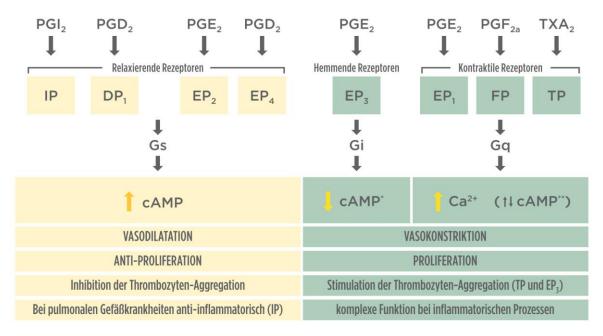


Abbildung 3-4: Prostanoid-vermittelte Signaltransduktion in den Blutgefäßen Die 5 Prostanoide (Prostaglandine und Thromboxan) aktivieren insgesamt 9 Prostanoid-Rezeptoren. Der neunte Rezeptor, bei dem es sich um den zweiten Rezeptor für PGD₂ handelt, ist in der Abbildung nicht dargestellt, da er bisher nur wenig charakterisiert ist. *) Signaltransduktion durch EP₃ kann auch zu einer Erhöhung der intrazellulären Calcium- und cAMP-Spiegel führen.

**) Alternativ gespleißte Varianten des TP-Rezeptors können auch zu einer Modulation der Signaltransduktion durch cAMP führen. Quellen: [19, 21, 22]

Große therapeutische Bedeutung im Kontext der PAH besitzt die Tatsache, dass es sich bei den Prostanoiden um promiskuitive Signalmoleküle handelt, d. h. dass sie zwar eine gewisse Selektivität für einen Rezeptor besitzen, jedoch zumindest immer mit mindestens einem weiteren Prostanoid-Rezeptor kreuzreagieren [23]. Dies ist auch der Grund dafür, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit der therapeutisch eingesetzten Prostanoide Epoprostenol, Iloprost und Treprostinil in der Behandlung der PAH eingeschränkt sein können (vgl. Abschnitt 2.1.2 dieses Nutzendossiers).

Aus der Gruppe der Prostanoide ist insbesondere Prostaglandin I₂ (auch Prostacyclin genannt) von Bedeutung für das Krankheitsbild der PAH. Prostacyclin, das in Blutgefäßen und umgebendem Gewebe das Hauptprodukt des Arachidonsäure-Synthesewegs ist [24], bindet den IP-Rezeptor und löst damit eine G-Protein-vermittelte Aktivierung der Adenylat-Cyclase aus. Dies führt letztlich zur Steigerung der intrazellulären cAMP-Spiegel und damit zur Vasodilatation (durch Relaxation der glatten Muskulatur der Blutgefäße) und Inhibition der Thrombozyten-Aggregation [24, 25]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Prostacyclin die Zellproliferation und -migration hemmt sowie die Differenzierung der glatten Muskelzellen fördert [26, 27].

Ein erniedrigter Prostacyclin-Spiegel, der insbesondere auf die verringerte Expression und Aktivität der PGI₂-Synthase im Lungengewebe zurückzuführen ist, wird als einer der möglichen Gründe für den erhöhten Muskeltonus der glatten Muskulatur sowie die

proliferativen und obstruktiven Gefäßveränderungen gesehen, die bei PAH-Patienten beobachtet werden [28, 29]. Im Laufe der Zeit führen die genannten Veränderungen der pulmonalen Arterien zu einem progressiven Anstieg des PVR und schließlich zum Rechtsherzversagen und zum Tod [24]. Neben der gestörten Prostacyclin-Produktion sind an diesem Prozess wie oben bereits erwähnt auch noch andere Faktoren, wie z.B. eine verminderte NO-Produktion oder die Überexpression von Endothelin-1 oder Thromboxan A₂, beteiligt (vgl. Abbildung 3-5) [6].

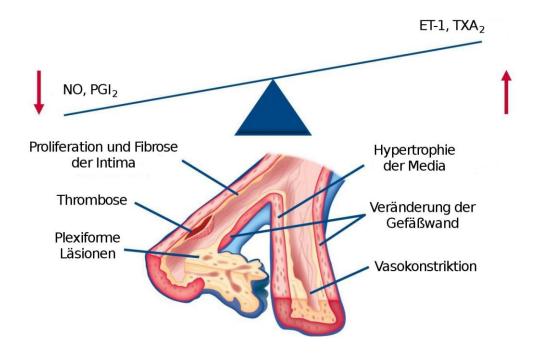


Abbildung 3-5: Pathobiologische Veränderungen in der PAH ET-1 – Endothelin-1, NO – Stickstoffmonoxid, PGI_2 – Prostacyclin, TXA_2 – Thromboxan A_2 . Quelle: [6,30]

Symptomatik

Die Symptomatik der PAH ist unspezifisch; häufige Symptome sind Dyspnoe, Erschöpfung, Schwäche, Palpitation und Vergrößerungen des Bauchumfangs durch Wassereinlagerungen [1]. In weniger fortgeschrittenen Fällen treten die Symptome lediglich unter Belastung auf. Unter diesen Symptomen stellen insbesondere die schleichend zunehmende Dyspnoe unter Belastung sowie rasche Ermüdung und verminderte Leistungsfähigkeit die vorherrschenden Symptome dar [1, 12]. Etwa ein Drittel der Patienten erfährt zudem eine Angina pectoris, ein ähnlich großer Anteil erleidet eine oder wiederholte Synkopen [31]. PAH-Patienten neigen weiterhin zur Entwicklung von Pneumonien, die die Todesursache in 7 % aller Fälle darstellen [1].

Weil Patienten in frühen Stadien der PAH oft asymptomatisch sind oder nur milde, unspezifische Symptome aufweisen (die zudem fälschlicherweise anderen, häufiger auftretenden Krankheiten wie z.B. Asthma zugeordnet werden [32]), kommt es oft zu einer verzögerten Diagnose, sodass die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine

deutlich fortgeschrittene Erkrankung der pulmonalen Gefäße mit funktionalen und hämodynamischen Einschränkungen aufweisen [33-35]. Jedoch schließt auch eine rasche Diagnose nicht aus, dass schwerwiegende Symptome auftreten können, da die Krankheitsprogression in Einzelfällen schnell sein kann. Dies lässt sich aus der Betrachtung der Zeit bis zur Therapieeskalation (im Sinne einer Add-on-Therapie) bei inzidenten Patienten ableiten [36].

Der Schweregrad der PAH (genauer: der Schweregrad der Symptome der PAH) wird üblicherweise nach der funktionellen Klassifizierung der World Health Organization (WHO) bzw. der New York Heart Association (NYHA) beschrieben. Die verschiedenen funktionellen Klassen (*functional class*, FC) und ihre Definitionen sind in Tabelle 3-3 dargestellt und reichen von I (keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit) bis IV (Unvermögen der Ausführung jeglicher körperlicher Aktivitäten ohne Symptome).

Zur Benennung der *functional class* ist im Deutschen derzeit noch der Begriff "WHO-/NYHA-Klasse" üblich, jedoch etabliert sich auch hier zunehmend die Verwendung des international gebräuchlicheren Ausdrucks "WHO-FC".

Tabelle 3-3: Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach WHO/NYHA

WHO-/NYHA-Klasse	Definition	
I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, aber ohne daraus resultierende Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Normale körperliche Aktivitäten verursachen keine übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.	
П	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden leichten Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.	
III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit daraus resultierenden bemerkenswerten Einschränkungen der körperlichen Aktivitäten. Im Ruhezustand liegen keine Probleme vor. Weniger als normale körperliche Aktivitäten verursachen übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkopen.	
IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unvermögen zur Ausführung jeglicher körperlicher Aktivitäten, ohne dass sich Symptome einstellen. Es zeigen sich Anzeichen des Rechts-Herz-Versagens. Dyspnoe und Erschöpfung können sich bereits in Ruhe einstellen. Das Unbehagen wird durch körperliche Aktivität weiter gesteigert.	
Quelle: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der PH (ESC/ERS) [2]		

Natürlicher Verlauf

Wie bereits weiter oben aufgeführt wurde, sind unter dem Sammelbegriff der PAH verschiedene Einzelstörungen zusammengefasst, die sich durch ein ähnliches klinisches Profil und nahezu die gleichen pathologischen Veränderungen der distalen pulmonalen Arterien auszeichnen, jedoch durch unterschiedliche Ursachen bedingt sind [4].

Für alle Ausprägungen der PAH gilt jedoch, dass es schnell zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommen kann, wenn die PAH nicht frühzeitig diagnostiziert wird bzw. unbehandelt bleibt [37]. Unbehandelt führt die Erkrankung im Median in weniger als drei Jahren nach Diagnose zum Tod, und selbst unter moderner Therapie (gemäß einer Auswertung des US-amerikanischen REVEAL-Registers) beträgt die Mortalitätsrate noch 9,5% innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung [37, 38] (vgl. auch Abschnitt Mortalität). Abbildung 3-1 zeigt die Progression der PAH über die Zeit, bestimmt anhand hämodynamischer Parameter. Wie zu erkennen ist, kommt es zu einer progredienten Verschlechterung dieser Parameter, was einem frühzeitigen Fortschreiten der PAH entspricht. Da die pathophysiologischen Veränderungen der Gefäße jedoch über längere Zeit kompensiert werden können, bleibt der Patient währenddessen i. d. R. lange asymptomatisch oder zeigt nur unspezifische oder subtile Zeichen der PAH. Die Abbildung zeigt aber auch, dass bereits Patienten mit milder Symptomatik eine Verschlechterung in der Hämodynamik aufweisen, wie z. B. erhöhten PVR und mPAP.

Im weiteren Verlauf kommt es schließlich zum dekompensierten Rechtsherzversagen und dabei zur Flüssigkeitsretention, zu erhöhtem zentralvenösem Blutdruck, venösem Rückstau in die abdominellen Organe (z. B. Leber) sowie zu peripheren Ödemen und Ascites [1, 31].

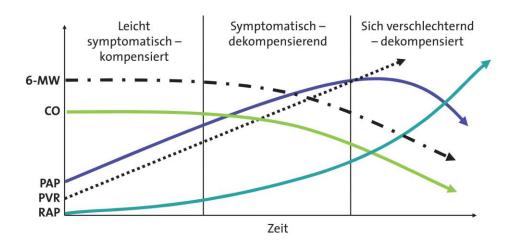


Abbildung 3-6: Diagramm der PAH-Progression über die Zeit Quelle: Adaptiert nach Domenighetti 2007 [39]; 6-MW – Sechs-Minuten-Gehstrecke, CO – Herzzeitvolumen (cardiac output), PAP – pulmonal arterieller Blutdruck (pulmonary arterial pressure), PVR – pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance), RAP – rechter Vorhofdruck (right atrial pressure)

Komorbiditäten

Patienten mit PAH zeichnen sich durch eine hohe Rate verschiedener Begleiterkrankungen aus, zu denen u.a. systemischer Bluthochdruck, Fettleibigkeit, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, Schlafapnoe, Schilddrüsenerkrankungen und Diabetes gehören (vgl. Tabelle 3-4). Diese hohe Rate hat letztlich zur Folge, dass die Behandlung der PAH erschwert

wird und eine Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten nur erschwert möglich ist. Eine Analyse der US-amerikanischen PAH-Patienten im REVEAL-Register hat zudem ergeben, dass Diabetes oder chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) als Begleiterkrankungen der PAH das Mortalitätsrisiko signifikant erhöhen [40].

Tabelle 3-4: Begleiterkrankung bei 2.438 Patienten mit PAH im REVEAL-Register zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung

Begleiterkrankung	n (%)
Systemischer Bluthochdruck	980 (40,2)
Adipositas (Body Mass Index ≥30 kg/m²)	697 (33,3)
Bindegewebserkrankungen	705 (28,9)
Sklerodermie	415 (17,0)
Andere	273 (11,2)
Lupus	155 (6,4)
Rheumatoide Arthritis	86 (3,5)
Klinische Depression	615 (25,2)
Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung	533 (21,9)
Schlafapnoe	484 (21,0)
Schilddrüsenerkrankung	527 (21,6)
Diabetes, insgesamt	293 (12,0)
Typ 1	34 (1,4)
Typ 2	259 (10,6)
Ischämisches, kardiovaskuläres Ereignis	227 (9,3)
Krebs (ohne Hautkrebs)	148 (6,1)
Herzklappenerkrankung	116 (4,8)
Zirrhose	151 (6,2)
Niereninsuffizienz	109 (4,5)
Vorgeschichte mit Lungenembolie	168 (6,9)
Vorgeschichte mit tiefer Venenthrombose	145 (5,9)
Kardiomyopathie (dilatativ) 24 (1,0)	
Quelle: Aus Badesch et al. [34]	

Mortalität

Aussagen zum Überleben von PAH-Patienten im Zeitalter vor der Einführung PAH-spezifischer Arzneimittel lassen sich aus dem Patientenregister zur Charakterisierung der primären PH des National Institutes of Health (NIH) ableiten [37]. In dieses Register wurden von 1981 bis 1985 194 Patienten mit primärer PH aufgenommen, von denen 29 % der WHO-/

NYHA-Klasse II und 71% der Klasse III oder IV angehörten [41]. Patienten in diesem Register wiesen eine mediane Überlebenszeit [95% KI] von 2,8 Jahren [1,9; 3,7 Jahre] bzw. Überlebensraten von 68%, 48% und 34% nach 1, 3 bzw. 5 Jahren auf [37]. Ähnliche Daten zur Mortalität unbehandelter Patienten ergaben sich bei einer Beobachtung von 72 Patienten mit IPAH oder HPAH (2%, 37%, 44% und 17% in den WHO-/NYHA-Klassen I, II, III und IV), die von 1999 bis 2004 in ein PAH-Register in China aufgenommen wurden, wo zu diesem Zeitpunkt keine PAH-spezifischen Arzneimittel zur Verfügung standen [42]. Die mittlere Überlebenszeit⁶ betrug hier 2,4 Jahre bei gleichzeitigen Überlebensraten von 68%, 39% und 21% nach 1, 3 bzw. 5 Jahren.

In gegenwärtigen Registern wurden hingegen verlängerte Überlebenszeiten festgestellt, was darauf hindeutet, dass sich das Überleben von Patienten mit PAH nach Einführung zielgerichteter Therapien zunehmend verbessert hat. So zeigen Auswertungen des REVEAL-Registers, dass Patienten in den USA, die nach November 2001 (dem Zeitpunkt der Einführung von Bosentan) mit IPAH diagnostiziert wurden, 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 88 %, 74 % oder 64 % hatten. Dies sind vergleichsweise höhere Raten als bei Patienten mit primärer PH (also IPAH/HPAH) in der NIH-Studie (d. h. vor Einführung von PAH-spezifischen Therapien; siehe oben). Zu beachten gilt hierbei jedoch, dass in REVEAL 8 %, 36 %, 50 % und 6 % der IPAH-Patienten als WHO-/NYHA-Klasse I, II, III bzw. IV klassifiziert wurden [41] und somit vergleichsweise weniger stark erkrankte Patienten ausgewertet wurden als in der NIH-Kohorte (siehe oben).

Die unterschiedliche Verfügbarkeit PAH-spezifischer Arzneimittel könnte auch eine plausible Erklärung für den Unterschied in der 3-Jahres-Überlebensrate zwischen dem REVEAL-Register (68% für Gesamt-PAH, 74% für IPAH) und dem französischen PAH-Register (55% bei Patienten mit IPAH, HPAH oder Anorexigen-assoziierter PAH) sein. Wie bereits oben beschrieben, wurden in REVEAL ausschließlich Patienten eingeschlossen, die zu einem Zeitpunkt diagnostiziert wurden, an dem bereits mehrere PAH-Arzneimittel zur Verfügung standen [38]. Im Gegensatz dazu wurden die Teilnehmer des französischen Registers zwischen Oktober 2002 und Oktober 2003 aufgenommen (1%, 24%, 63% und 12% in WHO-/NYHA-Klasse I, II, III und IV). Zu diesem Zeitpunkt stand in Frankreich zur Behandlung der PAH vor allem Epoprostenol i.v. zur Verfügung; Bosentan wurde erst Ende 2002 in den französischen Markt eingeführt. Etwa ein Drittel der französischen Studienteilnehmer erhielten daher "konventionelle" PAH-Therapie (d.h. Sauerstoff, Diuretika, Digoxin, Kalziumantagonisten und Warfarin). Während der dreijährigen Follow-up-Periode des französischen Registers wurden dann noch zusätzlich inhalatives Iloprost (Ende 2003 bis Anfang 2004) und Sildenafil (Ende 2005 bis Anfang 2006) verfügbar.

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der verbesserten Prognose der PAH-Patienten im Laufe der Zeit stellt der Vergleich der Kaplan-Meier-Schätzer aus verschiedenen Abschnitten

⁶ Ausgegangen wird hier vom Zeitpunkt der Aufnahme in das Register. Dieser Zeitpunkt muss jedoch nicht zwangsläufig mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung übereinstimmen, da dieser nicht explizit berichtet wurde.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

einer bestimmten Studie dar. So zeigte die Auswertung von PAH-Patienten aus Großbritannien und aus Irland, dass Patienten, die zwischen 2001 und 2003 diagnostiziert wurden, eine kürzere Überlebenszeit aufwiesen als Patienten, die zwischen 2007 und 2009 diagnostiziert wurden (Hazard Ratio: 1,96; p = 0,019)⁷ [35].

Auch wenn die Ergebnisse bisheriger Beobachtungsstudien darauf hinweisen, dass PAH-Patienten heutzutage länger leben als in früheren Jahrzehnten – mutmaßlich aufgrund der Verfügbarkeit wirksamer und PAH-spezifischer Arzneimittel [43] –, so können sie dennoch einen Langzeiteffekt der Arzneimittel lediglich andeuten und nicht als verlässlicher Nachweis eines kausalen Zusammenhangs dienen. Insbesondere sollten Überlebensschätzer aus Studien, die vor dem Eintritt in die Studie diagnostizierte (d. h. prävalente) Patienten einschließen, mit Vorsicht betrachtet werden. Wie Auswertungen der Ergebnisse von prävalenten und inzidenten Patienten im französischen PAH-Register zeigen konnten, kann ein solches Vorgehen zur Verzerrung der Ergebnisse in Form einer Überschätzung des Überlebens führen [44]. Gut durchdachte, kontrollierte und randomisierte Langzeitstudien sind daher erforderlich, um den eindeutigen Nachweis für die Langzeitwirksamkeit PAH-spezifischer Therapien zu erbringen [43].

Trotz der angeführten Verbesserung des Überlebens bleibt die Prognose für PAH-Patienten weiterhin inakzeptabel schlecht [45]. Selbst unter den heutigen Therapiebedingungen und trotz Verfügbarkeit PAH-spezifischer Arzneimittel sind die Überlebensraten in der PAH vergleichbar oder sogar schlechter als bei Patienten mit unterschiedlichen Krebsformen (vgl. Abbildung 3-7).

_

⁷ Adjustiert nach Alter, WHO-/NYHA-Klasse, 6-MWD und hämodynamischen Variablen.

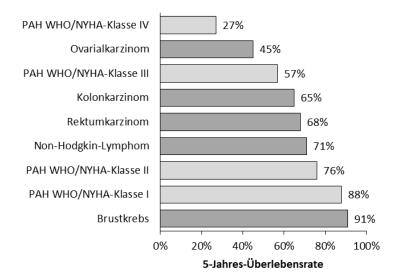


Abbildung 3-7: Vergleich der Überlebensraten vom Zeitpunkt der Diagnose für PAH und verschiedene Krebstypen

Überlebensraten für die PAH basieren auf den REVEAL-Register-Daten (2006–2012) und schließen Patienten mit ein, die mindestens 90 Tage vor der Aufnahme mit WHO-Gruppe-1-PAH diagnostiziert wurden; 97,7 % der Patienten im Register wurden im Verlauf der Beobachtungsphase mit einer PAHspezifischen Therapie behandelt. Überlebensraten für die verschiedenen Krebstypen basieren auf Angaben populationsbasierter amerikanischer Register (2004–2010; Abdeckungsgrad in der USamerikanischen Bevölkerung von bis zu 28%); die Patienten in den Registern durften eine Arzneimitteltherapie erhalten, die exakte Verteilung der Therapien wird jedoch nicht berichtet. Quelle: modifiziert nach Farber et al. 2015 [46] und Siegel et al. 2015 [47].

Überlebenswahrscheinlichkeit scheint darüber hinaus für Patienten in den fortgeschrittenen WHO-/NYHA-Klassen signifikant schlechter zu sein [48-50]. In der NIH-Kohorte, d.h. vor Verfügbarkeit PAH-spezifischer Arzneimittel, betrug das mediane Überleben zum Zeitpunkt der Diagnose 4,9 Jahre bei Patienten mit primärer PH in den WHO-/NYHA-Klassen I oder II und 2,6 Jahre bzw. 6 Monate für Patienten der WHO-/ NYHA-Klassen III und IV [37]. Trotz der seit Einführung PAH-spezifischer Arzneimittel verbesserten Gesamtüberlebensrate bleiben die höheren WHO-/NYHA-Klassen weiterhin mit geringerem Überleben assoziiert (vgl. Abbildung 3-8).

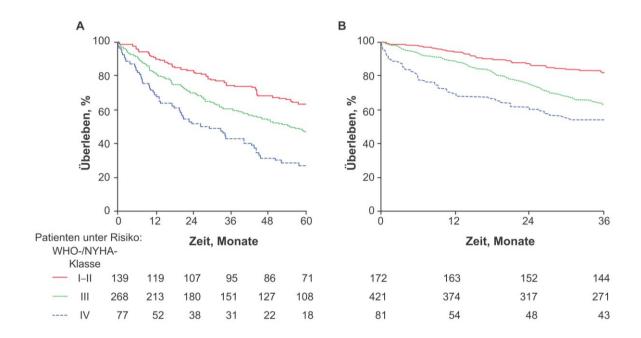


Abbildung 3-8: Überlebensraten von PAH-Patienten nach WHO-/NYHA-Klassen

A) Überlebensraten basierend auf Daten der Mayo-Klinik-Kohorte, inzidente Fälle, 1995–2004 [51].

B) Überlebensraten basierend auf Daten des französischen Registers, links-trunkiert, 2002–2006 [44]

Die Verbesserung der PAH-Behandlung in den letzten beiden Dekaden zeigte sich u.a. auch in einer Reduktion des Anteils an Patienten, die eine Lungentransplantation benötigten. Dennoch bleibt die Transplantation weiterhin die einzige potentiell kurative Option für PAH-Patienten, die sich trotz medizinischer Behandlung weiter in ihrem klinischen Zustand verschlechtern [52]. Da die Verfügbarkeit von Spenderlungen jedoch sehr stark beschränkt ist, kommt es bei vielen PAH-Patienten während der Wartezeit vor der Transplantation erst zu einer klinischen Verschlechterung und anschließend zum Tod. In den USA lag beispielsweise die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei PAH-Patienten auf der Warteliste zwischen Mai 2005 und Mai 2008 – in einem Zeitraum also, in dem PAH-spezifische Arzneimittel bereits verfügbar waren - bei 20% und damit deutlich höher als bei anderen schweren Erkrankungen wie idiopathischer pulmonaler Fibrose (11%), Mukoviszidose (10%) und COPD (3%) [53]. In einer Studie, die nach 2002 in einem deutschen PH-Zentrum durchgeführt wurde, verstarben sogar 33% der Patienten auf der Transplantationsliste, obwohl sie eine PAH-spezifische Therapie erhielten (Bosentan und/oder Iloprost) [54]. Diese Beobachtungen unterstreichen erneut die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Wirkstoffe mit nachgewiesener Wirksamkeit bezüglich der Reduktion der klinischen Verschlechterung und der Mortalität – sowohl als Monotherapie, aber auch als Add-on-Therapie für Patienten, die nicht ausreichend auf Monotherapie ansprechen.

Einschränkungen der Lebensqualität

Die Untersuchung des Einflusses der PAH auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life, HRQoL) der Patienten wurde in früheren Untersuchungen erschwert durch das Fehlen PAH-spezifischer Messinstrumente zur Erhebung der

Lebensqualität (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2). Unter den Instrumenten, die bisher zur Bestimmung der Lebensqualität in PAH-Studien eingesetzt wurden, finden sich sowohl generische Fragebögen wie der Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) als auch krankheitsspezifische (aber nicht PAH-spezifische) Fragebögen wie der Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) [55].

Trotz dieser Umstände zeigen verschiedene Studien, dass PAH-Patienten eine Reihe von Einschränkungen ihrer HRQoL erleben [55, 56]. In qualitativen Befragungen gaben Patienten mit PAH an, dass Kurzatmigkeit und fehlende Energie sämtliche Aspekte ihres Lebens beeinträchtigen und somit zu schweren Einschränkungen ihrer Mobilität sowie derjenigen täglichen Aktivitäten führen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind [57-59].

Aufgrund des Fehlens einer Chance auf Heilung der PAH sowie des großen Einflusses dieser Erkrankung auf das tägliche Leben sind viele PAH-Patienten von Angstzuständen und/oder Depressionen betroffen [1]. Im REVEAL-Register z.B. wiesen 25 % der Patienten eine klinisch relevante Depression auf [49]. Die Rate depressiver Symptome übertrifft diese Zahl sogar: Eine Befragung von 100 Patienten mit IPAH oder APAH in zwei US-Zentren ergab, dass 55 % der Patienten milde bis schwere Symptome einer Depression entsprechend dem 8-criteria Primary Care Evaluation of Mental Disorders Patient Health Questionnaire (PHQ-8) zeigten [60].

Eine weitere Studie, der 2012 in Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich durchgeführte *PAH Patient and Carer Survey*, untersuchte den Einfluss der PAH auf die Patienten (n=326) und die sie betreuenden Personen (n=129) [61]. Der Großteil der Patienten und betreuenden Personen (56% bzw. 57%) gab an, dass die PAH einen "signifikanten" Einfluss auf ihr tägliches Leben habe. Nahezu alle Patienten sowie 72% der Partner der Patienten gaben zudem an, dass ihr Sexualleben durch die PAH schwer beeinträchtigt würde. Viele Patienten berichteten, dass sie sich im jeweils vergangenen Monat "oft" oder sogar "sehr oft" frustriert (35%), missverstanden (26%) oder verärgert (24%) gefühlt hätten, während 26% nur wenig Freude an Aktivitäten empfanden, die sie früher getan haben, und 22% ein geringes Selbstwertgefühl ausdrückten [61].

Die Einschränkung der Lebensqualität für den einzelnen Patienten durch die PAH ist vergleichbar und in manchen Aspekten sogar schwerwiegender als diejenige durch andere schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankungen wie z. B. therapieresistente Krebserkrankungen oder Rückenmarksverletzungen. Dies konnte durch Taichman und Kollegen in einer Querschnittsstudie gezeigt werden, in der 155 im *Pulmonary Vascular Disease Program* des Gesundheitssystems der Universität von Pennsylvania behandelte erwachsene Patienten unter Verwendung des SF-36-Fragebogens untersucht wurden (siehe Abbildung 3-9) [62]. Eine mögliche Limitierung solcher vergleichender HRQoL-Analysen stellt die Erkenntnis dar, dass sich Patienten mit chronischen Erkrankungen wie der PAH an die neuen Begebenheiten insofern anpassen, als sie mit der Erkrankung und deren Behandlung umzugehen lernen und versuchen, ihre täglichen Aktivitäten wieder aufzunehmen [57]. Dies könnte den sichtbaren

Unterschied in der Einschränkung der HRQoL zwischen PAH und weniger schweren Erkrankungen erklären.

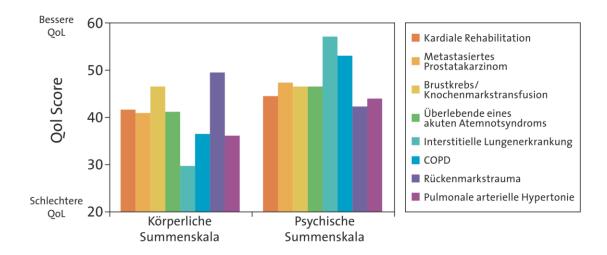


Abbildung 3-9: Vergleich der relativen Belastung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen PAH und sieben anderen schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Krankheiten. Die relative Belastung der verschiedenen Krankheiten auf die körperliche und geistige Gesundheit wurde mithilfe der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-36 bestimmt. Der relative Anteil der verschiedenen WHO-/NYHA-Klassen bei Patienten mit PAH betrug: I: 2 %, II: 52 %, III: 42 %, IV: 5 %. Quelle: Taichman et al. 2005 [62]; COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*), QOL – Lebensqualität (*quality of life*)

Die Bedeutung, die einer Umkehr der klinischen Verschlechterung oder zumindest der Verhinderung der Krankheitsprogression bei PAH-Patienten zukommt, wird unterstrichen durch die Erkenntnis, dass die HRQoL mit zunehmendem Krankheitsfortschritt ebenfalls abnimmt. So konnte in der oben genannten Studie gezeigt werden, dass die Lebensqualität bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III signifikant niedriger ist als bei Patienten in Klasse II [62]. In Übereinstimmung damit war die in einer australischen Studie mithilfe des *Assessment of Quality of Life*-Instruments gemessene HRQoL niedriger bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung in der WHO-/NYHA-Klasse IV waren, als bei Patienten in Klasse III [63]. In einer Befragung von PAH-Patienten in Großbritannien wurde zudem festgestellt, dass eine höhere WHO-/NYHA-Klasse signifikant mit niedrigeren Scores der "Symptome"-, "Aktivitäten"- und "Lebensqualität"-Domänen des PH-spezifischen CAMPHOR-Fragebogens assoziiert ist [64]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch eine deutsche Studie, die ergab, dass Patienten der WHO-/NYHA-Klassen III und IV in allen drei Domänen des CAMPHOR signifikant niedrigere Scores zeigten als Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen I und II [65].

Therapieschema in der PAH

Zur Bestimmung eines möglichen Therapiealgorithmus der PAH stehen die Empfehlungen aus verschiedenen Leitlinien und leitlinienähnlichen Dokumenten zur Verfügung:

• Leitlinie des American College of Chest Physicians (CHEST) [66]:

Die CHEST-Leitlinie ist 2014 erschienen und beschäftigt sich mit der Therapie der PAH aus der Perspektive des nordamerikanischen Versorgungskontextes. Ausweislich der vorliegenden Publikation wurde von den Autoren der Leitlinie eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Studien durchgeführt (Suchzeitraum: Die **Publikation** beschreibt zudem, dass 1990-2003). ein strukturierter Entscheidungsprozess zur Konsensfindung angewendet wurde. Nach den Maßstäben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ist die CHEST-Leitlinie daher prinzipiell einer S3-Leitlinie gleichzusetzen. Aufgrund des vornehmlichen Bezugs zum nordamerikanischen Versorgungskontext und aufgrund der Tatsache, dass mit der ESC-/ERS-Leitlinie eine ähnlich valide, aber aktuellere Leitlinie für den europäischen Versorgungskontext vorliegt, wird im Weiteren nicht auf die Empfehlungen der CHEST-Leitlinie Bezug genommen.

• Leitlinie der europäischen Leitlinienkonferenz der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) [2]:

Die ESC-/ERS-Leitlinie ist 2015 und damit etwa ein Jahr später als die CHEST-Leitlinie erschienen und beschäftigt sich mit der Therapie der PAH aus der europäischen Perspektive. In der Publikation der Leitlinie selbst sind das Vorgehen zur Identifikation relevanter Evidenz sowie das Vorgehen zur Konsensfindung nicht näher beschrieben. Es existieren jedoch vonseiten des Committee for Practice Guidelines (CPG) der ESC Empfehlungen, die bei der Erstellung neuer ESC-Leitlinien grundsätzlich zu berücksichtigen sind [67]. Diesen Empfehlungen nach ist die Durchführung einer formalen Literaturrecherche verpflichtender Bestandteil bei der Erstellung neuer Leitlinien. Ebenso sind in diesem Dokument auch die Kriterien zur Klassifizierung der vorliegenden Evidenz sowie das Vorgehen zur Konsensfindung dezidiert beschrieben. Insofern ist auch die ESC-/ERS-Leitlinie einer S3-Leitlinie nach den Kriterien der AWMF gleichzusetzen. Ein Vergleich zwischen ESC-/ERS- und CHEST-Leitlinie zeigt zudem, dass die ESC-/ERS-Leitlinie die verfügbare Evidenz vollständiger abbildet, da einige zusätzliche Studien bei der Leitlinienerstellung berücksichtigt wurden.⁸ Aufgrund des späteren Erstellungsdatums der ESC-/ERS-Leitlinie handelt es sich dabei insbesondere um die neueren Studien AMBITION und COMPASS-2, bei denen eine große Zahl von Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet wurde.

Da die Leitlinien der ESC "unter Mitarbeit deutscher Kardiologen und damit enger Einbindung der DGK" (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) erstellt werden, werden die europäischen Leitlinien zur Vermeidung von Doppelarbeit in aller Regel übernommen

⁸ Von den Studien, die in der CHEST-Leitlinie herangezogen wurden, wurde lediglich die Studie von Hiremath et al. aus 2010 zur Wirksamkeit von Treprostinil i.v. mit 44 Patienten nicht berücksichtigt. Die Studie von McLaughlin et al. aus 2003, ebenfalls zur Wirksamkeit von Treprostinil i.v., mit 24 Patienten wird zwar im Appendix zur CHEST-Leitlinie genannt, findet letztlich aber weder bei CHEST noch ESC/ERS Berücksichtigung.

und nur wenn nötig ins Deutsche übersetzt und kommentiert [68]. Die Erstellung einer eigenen Leitlinie zum gleichen Thema entfällt für die DGK somit.

Aufgrund des Bezugs zum deutschen Versorgungskontext wird daher vorrangig die ESC-/ERS-Leitlinie zur Bestimmung des Therapiealgorithmus in der PAH herangezogen.

• Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums, Nizza 2013 [69]:

Die Empfehlungen des 5. Weltsymposiums in Nizza 2013 decken sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen der europäischen Leitlinienkonferenz von ESC und ERS. Unterschiede zwischen den Empfehlungen/Leitlinien bestehen insbesondere darin, dass die ESC/ERS-Leitlinien aufgrund der zwischenzeitlich neu gewonnenen Evidenz die initiale Kombinationstherapie bei Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko mit höherem Evidenz- und Empfehlungsgrad bewertet haben.

Die Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums werden nur ergänzend zur Bestimmung des Therapiealgorithmus herangezogen.

• Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie, Klose et al. 2014 [70]:

Dieser Artikel von Klose und Kollegen stellt eine Kommentierung und Ergänzung der Empfehlungen des 5. PH-Weltsymposiums durch die DACH(Deutschland, Österreich, Schweiz)-Konferenz 2014. Aufgrund ihres Bezugs zum deutschen Versorgungskontext wird die Kommentierung ergänzend zur ESC-/ERS-Leitlinie herangezogen.

• Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz aus 2010 und 2011 [71, 72]:

Die Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz aus 2010 und 2011 sind eine Kommentierung und Ergänzung der Leitlinie der europäischen Leitlinienkonferenz von ESC und ERS aus 2009. Aufgrund ihres Bezugs zum deutschen Versorgungskontext werden die Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz ergänzend zur ESC/ERS-Leitlinie (von 2015) herangezogen.

Zum jetzigen Zeitpunkt besteht kein klares evidenzbasiertes Schema dahingehend, in welcher Reihenfolge die für die Behandlung der PAH zugelassenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen eingesetzt werden sollten. Vielmehr wird eine komplexe, patientenorientierte Therapiestrategie verfolgt, die sich einer gezielten Diagnostik zur Bestimmung des Schweregrades und der Ätiologie der Erkrankung anschließt und von supportiven Maßnahmen begleitet wird (dargestellt in Abbildung 3-10) [2].

Nach den aktuellen Therapieempfehlungen wird die medikamentöse Behandlung von PAH-Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko (d.h. in den WHO-/NYHA-Klassen II und III) mit oralen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Macitentan, Bosentan, Ambrisentan) oder Phosphodiesterase-5-Hemmern (Sildenafil, Tadalafil) begonnen, sofern die Patienten auf einen zuvor durchgeführten Vasoreagibilitätstest nicht angesprochen haben oder kein

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

dauerhafter Therapieerfolg mit Kalziumkanalantagonisten erreicht wurde⁹ [2, 69]. Alternativ zu den PDE-5-I kann auch Riociguat, der einzige derzeit zugelassene Stimulator der löslichen Guanylatcyclase angewendet werden. Als weitere Möglichkeit kann die Therapie für Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko auch mit einer Initialkombination aus ERA und PDE-5-I begonnen werden [2].

Kommt es zu keiner zufriedenstellenden Verbesserung des Patientenstatus unter Monotherapie bzw. initialer Zweifachtherapie, wird eine sequentielle Kombinationstherapie von Arzneimitteln aus zwei oder drei der oben aufgeführten Wirkstoffgruppen empfohlen [2, 69].

In der WHO-/NYHA-Klasse III und mit teilweise geringerem Empfehlungsgrad und geringerer Evidenz im schwereren Stadium IV¹⁰ sind inhalative, intravenöse oder subkutane Prostanoid-Arzneimittel, d. h. also Prostacycline wie Epoprostenol oder Prostacyclin-Analoga wie Iloprost und Treprostinil, indiziert [6, 69, 71, 72]. In der Praxis werden die Prostanoide aufgrund ihrer komplexen Anwendung, die zudem mit einer Reihe Prostacyclin-spezifischer Nebenwirkungen verbunden sein kann, i.d.R. nur als Zweit- oder Drittlinientherapie in Kombination mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I angewendet. Dieses Vorgehen spiegelt sich auch in der deutschen Kommentierung der europäischen PAH-Leitlinie von 2009 durch die Kölner Konsensus-Konferenz wider [71, 72] und deckt sich überdies mit der Interpretation der aktuellen Therapieempfehlungen durch den G-BA [74, 75].

Eine weitere Möglichkeit für Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko stellt der IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonist Selexipag dar, der üblicherweise in Kombination mit einer bereits bestehenden Therapie aus einem ERA, einem PDE-5-I oder einer Kombination aus ERA und PDE-5-I verabreichtet wird [2, 69].

⁹ Nach einer Studie von Sitbon und Kollegen können etwa nur 7% aller Patienten mit idiopathischer PAH erfolgreich mit einem Kalziumkanalantagonisten behandelt werden [73].

¹⁰ Gilt nicht für Epoprostenol, das in WHO-/NYHA-Klasse IV mit höchstem Empfehlungs- und Evidenzgrad empfohlen wird.

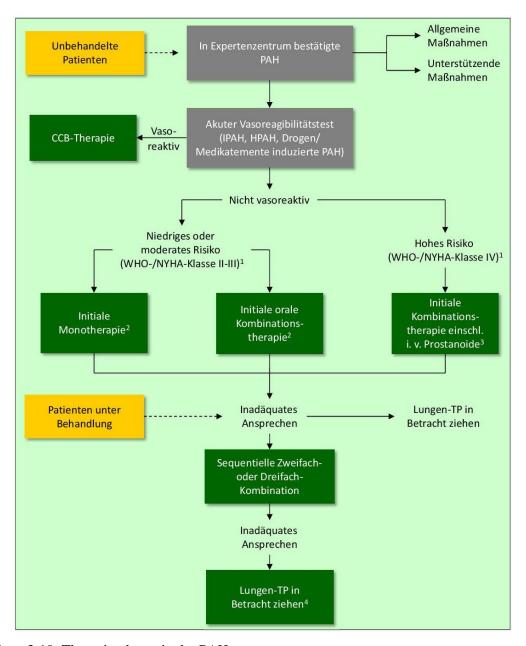


Abbildung 3-10: Therapieschema in der PAH

- ¹) Bei einigen Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III könnte das Risiko auch als hoch eingeschätzt werden.
- ²) Die initiale Kombination aus Ambrisentan und Tadalafil hat sich gegenüber der Monotherapie mit Ambrisentan oder Tadalafil in Bezug auf die Verzögerung des klinischen Versagens als überlegen erwiesen.
- ³) Epoprostenol i.v. sollte bevorzugt werden, da es bei Hoch-Risiko-Patienten die 3-Monats-Überlebensrate auch als Monotherapie verringert.
- ⁴) Alternativ ist auch die atriale Ballon-Septostomie in Betracht zu ziehen. Quelle: Übersetzt und modifiziert nach ESC-/ERS-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der pulmonalen Hypertonie, 2015 [2]. IPAH idiopathische PAH; HPAH angeborene PAH (*hereditary PAH*); CCB Kalziumkanalantagonisten (*calcium channel blocker*); i. v. intravenös; Lungen-TP Lungentransplantation

Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation von Uptravi[®] [17] ist das Anwendungsgebiet von Selexipag 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 und III zugelassen. In der pivotalen Zulassungsstudie GRIPHON konnte gezeigt werden, dass Selexipag langfristig das Risiko von Morbiditätsereignissen bei PAH-Patienten vermindert (siehe auch Modul 4). Dagegen hatten bisher in der PAH zugelassene Arzneimittel (mit Ausnahme von Macitentan (Opsumit $^{(8)}$)) 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 PAH (mindestens ein Jahr nach Korrektur) 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. Tabelle 3-1). 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 <u>und</u> einem PDE-5-I behandelt werden. Die Annahme hierbei ist, dass nur sehr wenige der mit einem ERA <u>oder</u> einem PDE-5-I vorbehandelten bzw. therapienaiven 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 der 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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei der PAH handelt es sich trotz aller Fortschritte der vergangenen Jahre weiterhin um eine progressive und mit Ausnahme der Herz/Lungen-Transplantation unheilbare Krankheit, die schlussendlich zu Rechtsherzversagen und Tod führt. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung selbst unter Anwendung heutiger Pflegestandards und aktueller Therapieoptionen 4-5 Jahre nicht überschreitet [38, 76, 77].

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) (vgl. auch den Abschnitt auf S.22 ff.). Nach der Diagnose der PAH werden initial üblicherweise entweder Arzneimittel eingesetzt, die den Endothelin-Signalweg hemmen, oder solche, die zu einer Aktivierung des NO-Signalwegs führen [2, 69, 71, 72]. Dies zeigt sich u.a. in den Auswertungen des COMPERA-Jahresberichts von 2014, nach denen 66,2% der PAH-

Patienten in diesem Register zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit einem ERA, einem PDE-5-I oder einem sGCS in Monotherapie behandelt wurden [78]. 20,6% der Patienten wurde mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt – und damit der überwiegende Anteil der Patienten mit Kombinationstherapie.

In den aktuellen Leitlinien von ESC und ERS, in denen der Therapiealgorithmus der Empfehlungen der 5. PH-Weltkonferenz angesichts der zunehmenden Datenlage überarbeitet wurde, wird nun empfohlen, eine Monotherapie bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko (WHO-/NYHA-Klassen II und III) einzusetzen, wobei aber auch eine Kombinationstherapie für diese Patientengruppe bereits als gerechtfertigt angesehen wird [2]. Die Risikoevaluation, die auch eine Aussage hinsichtlich des Mortalitätsrisikos erlaubt, wird anhand einer ebenfalls im Rahmen der aktuellen ESC-/ERS-Leitlinien vorgestellten Zusammenstellung mehrerer Variablen vorgenommen. Sprechen die Patienten auf eine Monooder Kombinationstherapie mit den genannten Arzneimitteln nicht zufriedenstellend an, so kann im weiteren Verlauf der Erkrankung auch die zusätzliche Kombination mit einem Wirkstoff aus der Gruppe der Prostanoide, die zu einer Aktivierung des Prostacyclin-Signalwegs führen, erwogen werden.

Die Rationale für eine frühe Kombinationstherapie beruht darauf, dass die PAH eine rasch progrediente Erkrankung mit nach wie vor hoher Mortalität ist, die an Malignomerkrankungen oder andere schwerwiegenden Erkrankungen wie fortgeschrittene Herzinsuffizienz erinnert. Auch bei diesen Erkrankungen wird üblicherweise eine Kombinationstherapie durchgeführt, um die jeweilige Erkrankung über verschiedene Signalwege zu behandeln. Die Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens zeigt sich letztlich auch an den Ergebnissen der GRIPHON-Studie, in der gezeigt werden konnte, dass auch augenscheinlich klinisch stabile Patienten in WHO-/NYHA-Klassen II und III – Patienten also, bei denen eine zusätzliche Eskalation nicht erforderlich scheint – von einer zusätzlichen Behandlung mit Selexipag profitieren.

Wie in Modul 2 ausführlich beschrieben, sind die in Deutschland zugelassenen Prostanoide komplex in der Anwendung: Neben Iloprost, das täglich in 6-9 etwa 15- bis 30-minütigen Anwendungen inhalativ eingenommen wird, müssen die weiteren Prostanoide entweder i.v. oder s.c. infundiert werden. Ihre Anwendung geht zudem mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und Einschränkungen für den Patienten einher. Die Prostanoide werden daher i.d.R. (insbesondere in Deutschland [71, 72]) erst in einem späteren Stadium der Erkrankung oder oft gar nicht eingesetzt. Dieses Vorgehen bestätigt sich in einer von Farber und Kollegen vorgenommenen Auswertung des REVEAL-Registers, nach der etwa die Hälfte der Patienten, die sich im Verlauf der Studie in die WHO-/NYHA-Klasse IV verschlechtert hatten, einen Tag vor der Verschlechterung keine parenterale Prostanoidtherapie erhielten [79].

Es besteht demnach in der Behandlung der PAH eine große Versorgungslücke bei Patienten mit leichter bis mittelschwer ausgeprägter Symptomatik (d.h. in den WHO-/NYHA-Klassen II und III), deren Symptome sich trotz einer Therapie mit ERA und/oder PDE-5-I nicht verbessern oder gar verschlechtern. Bei dermaßen vorbehandelten Patienten ist derzeit die weitere Behandlung nur durch die Anwendung eines weiteren, auf den Prostacyclin-Signalweg abzielenden Arzneimittels möglich. Aufgrund der zuvor genannten

Einschränkungen und Komplikationen in der Anwendung (für eine detaillierte Darstellung vgl. Modul 2) erfolgt die zusätzliche Einstellung mit Prostanoiden in der bisherigen Therapiepraxis jedoch im Sinne eines abwartenden Vorgehens meist erst bei einer weiteren Verschlechterung des Patienten, oder die Patienten versterben ohne die Chance, von einer zusätzlichen Therapiemaßnahme zu profitieren.

Ein Arzneimittel, das diesen therapeutischen Bedarf deckt, sollte möglichst einfach und komplikationsfrei z.B. in einem oralen Therapieschema anzuwenden sein. Um gegenläufige, die Wirksamkeit möglicherweise einschränkende Prozesse und/oder zusätzliche Nebenwirkungen durch die unspezifische Aktivierung anderer Prostanoid-Rezeptoren zu vermeiden, sollte ein solches Arzneimittel zudem so gestaltet sein, dass es selektiv zu einer Aktivierung nur des IP-Prostacyclin-Rezeptors führt. Weiterhin müsste die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in einer Population aus PAH-Patienten nachgewiesen worden sein, die bei gleichzeitiger Vorbehandlung mit einem ERA, einem PDE-5-I oder einer Kombination aus beiden Wirkstoffen eine moderate bis moderat-schwere Symptomatik aufweisen, d.h. insbesondere bei PAH-Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen II und III.

Selexipag ist ein orales Nicht-Prostanoid-Arzneimittel, das den IP-Prostacyclin-Rezeptor mit hoher Selektivität aktiviert, d.h. mit anderen Prostanoid-Rezeptoren somit nur in geringem Ausmaß oder gar nicht interagiert (vgl. Modul 2). Durch die orale Applikation ist Selexipag einfach in der Anwendung und vermeidet dadurch insbesondere auch die negativen Umstände und Nebenwirkungen, die durch die parenterale Applikation von Epoprostenol und Treprostinil entstehen bzw. entstehen können. Die Anwendung von Selexipag stellt aber auch im Vergleich zur inhalativen Applikation von Iloprost eine Verbesserung für die Situation des Patienten dar, da statt der teils umständlichen und zeitaufwendigen Inhalation – jede der täglich 6-9 Inhalationen benötigt je nach Vernebler und inklusive Vorbereitung und Reinigung eine Zeit zwischen 15 und 30 Minuten [20, 80] – die zweimal tägliche orale Einnahme jeweils nur einer Tablette ausreichend ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selexipag wurde in der GRIPHON-Studie nachgewiesen, einer Studie mit insgesamt 1.156 Patienten, deren mediane Behandlungsdauer 70,7 (Selexipag-Gruppe) bzw. 63,7 Wochen (Placebo-Gruppe) betrug. Bei GRIPHON handelt es sich um eine ereignisgetriebene Studie, in der mit der "Zeit bis zum ersten CEC-bestätigten kombinierten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis" ein klinisch höchst relevanter und von den PAH-Experten geforderter primärer Endpunkt verwendet wurde. PAH-spezifische (Begleit-)Medikation mit Ausnahme von Prostacyclin oder Prostacyclin-Analoga 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 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Großteil der Patienten (ca. 98 %) in der Studie waren Patienten in den WHO-/NYHA-Klasse II oder III.

Insofern erfüllt Selexipag vollständig den zuvor beschriebenen therapeutischen Bedarf von vorbehandelten PAH-Patienten, die aufgrund der Progression ihrer Erkrankung zusätzlicher Behandlung bedürfen, bei denen die Nutzen/Risiko-Abschätzung der Anwendung inhalativ verabreichter Prostanoide jedoch noch negativ ausfällt. Im Vergleich zu den inhalativ

verabreichten Prostanoiden besitzt Selexipag das Potential zu verbesserter Wirksamkeit bei gleichzeitig optimierter Prostacyclin-spezifischer Sicherheit und Verträglichkeit. Schließlich hilft Selexipag auch bei diesen ansonsten in Bezug auf den Prostacyclin-Signalweg unbehandelten Patienten, die Zeit bis zur Einleitung einer parenteralen Therapie zu verlängern.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz der pulmonal arteriellen Hypertonie wird die gleiche Herangehensweise gewählt, wie sie durch Actelion auch schon für die Nutzenbewertung von Macitentan (Opsumit[®]) angewendet wurde [81]. Diese Vorgehensweise wurde in der Dossierbewertung des IQWiG als ausreichend für die valide Schätzung der Zielpopulation angesehen und im Weiteren auch als Grundlage für die Schätzung der Zielpopulation in der Dossierbewertung von Riociguat (Adempas[®]) verwendet [82, 83]. In beiden Nutzenbewertungen wurden die Angaben des IQWiG aus der jeweiligen Dossierbewertung für den Beschluss übernommen [84, 85]. Entsprechend ist davon auszugehen, dass auch der G-BA das von Actelion in der Nutzenbewertung von Macitentan angewendete Modell zur Schätzung der Zielpopulation als ausreichend valide ansieht.

Als Grundlage zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation werden zentral zwei Quellen herangezogen. Dies ist zum einen das vornehmlich deutsche COMPERA-Register, das jedoch auch internationalen PH-Zentren offensteht. Zum anderen erfolgt eine zweite Abschätzung der Prävalenz der PAH in Deutschland anhand der Verordnung PAH-spezifischer Arzneimittel mithilfe der Datenbank IMS® LRx. Um einer möglichen Entwicklung der Patientenzahlen der PAH in Deutschland Rechnung zu tragen, wurden aus beiden Datenquellen aktuelle Analysen angefordert. Zudem wurden die vom IQWiG in der Dossierbewertung von Macitentan genannten Kritikpunkte aufgegriffen und das Modell zur Abschätzung der Patientenzahlen für das vorliegende Dossier entsprechend angepasst.

Sämtliche Werte in den nachfolgenden Abschnitten sind gerundet dargestellt. Die Berechnung der Werte erfolgte jedoch vollständig ungerundet mithilfe eines Excel-Modells [86].

Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH anhand der Daten von COMPERA

Wie bereits zuvor erwähnt handelt es sich bei COMPERA um ein vornehmlich deutsches PH-Register, das jedoch auch internationalen Zentren offensteht. Hauptziel des Registers ist das Sammeln von Informationen zur Behandlung von PAH-/PH-Patienten im klinischen Alltag [87]. Zum jetzigen Zeitpunkt sind an COMPERA ein Großteil, aber nicht alle deutschen PAH-Zentren beteiligt.

Zum Zeitpunkt der Auswertung (Datenstand: 01.11.2015) waren in das COMPERA-Register insgesamt 2.569 Patienten mit PAH eingeschlossen, von diesen stammten 2.031 Patienten aus Deutschland, 1.955 davon waren erwachsene Patienten. 63,5 % der erwachsenen Patienten in der deutschen Stichprobe waren weiblich, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 62,7±15,9 Jahre. Häufigste Ätiologie in der Stichprobe war die idiopathische PAH mit 68,2 % der Patienten, gefolgt von APAH mit 28,5 % und die mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH mit 20,0 % [88].

Die Auswertung der Daten zur Analyse von Prävalenz und Inzidenz wurde auf Patienten mit PAH (Gruppe 1 der Dana-Point-Klassifikation) beschränkt, die im betreffenden Zeitraum auch tatsächlich in deutschen Zentren eingeschrieben waren. Als inzident wurden in dieser Analyse Patienten definiert, deren Diagnose-Datum im Jahr 2014, d.h. zwischen 01. Januar 2014 und 31. Dezember 2014 lag, während Patienten mit Diagnose vor dem 01. Januar 2014 als prävalent gezählt wurden. Ausgeschlossen aus der Analyse wurden Patienten, deren letzte Dokumentation vor dem 01.01.2014 lag und bei denen daher nicht klar war, ob sie zu dem für die Erhebung der Prävalenz ausschlaggebenden Zeitpunkt noch lebten (n=653).

Entsprechend diesen Kriterien lag laut COMPERA die jährliche Inzidenz der PAH im Jahr 2014 bei 211 Patienten, während 835 Patienten prävalent waren ([88], vgl. auch Tabelle 3-5). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (Jahresdurchschnitt 2014 [89]) entspricht dies einer Inzidenzrate von 2,6 pro Million und einer Prävalenzrate von 10,4 pro Million.

Das COMPERA-Register steht sowohl gesetzlich als auch privat versicherten Patienten offen. Um Prävalenz und Inzidenz der PAH bei gesetzlich versicherten Patienten zu bestimmen, müssen beide Angaben um die Patienten in der privaten Krankenversicherung (PKV) bereinigt werden. Hierbei wird davon ausgegangen, dass zwischen beiden Versicherungsarten kein Unterschied in Bezug auf den relativen Anteil der Patienten mit PAH besteht. Die schließlich ermittelte Prävalenz der PAH in der GKV im Jahr 2014 beträgt 724 Patienten, die Inzidenz 183 Patienten.

Um eine exakte Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zulassungspopulation zu erhalten, müssen aus diesen Angaben jedoch noch die Patienten der WHO-/NYHA-Klassen I und IV herausgerechnet werden. Aus der COMPERA-Auswertung ergibt sich, dass von den insgesamt eingeschlossenen Patienten 82 % der inzidenten und 89 % der prävalenten Patienten den WHO-/NYHA-Klassen II und III zuzuordnen sind. Daraus ergibt sich eine korrigierte jährliche Inzidenz von 172 Patienten und eine korrigierte Ein-Jahres-Prävalenz von 741 Patienten für die Gesamtbevölkerung, entsprechend einer Inzidenz in der GKV von 149 Patienten und einer Prävalenz von 644 Patienten (vgl. Tabelle 3-5). Bezogen auf die

Gesamtbevölkerung Deutschlands (Jahresdurchschnitt 2014 [89]) bzw. auf die Gesamtzahl in der GKV versicherter Patienten entspricht dies einer Inzidenzrate der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II und III von 2,1 pro Million Einwohner sowie einer Prävalenzrate von 9,2 pro Million Einwohner.

Tabelle 3-5: Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH anhand der Auswertung des COMPERA-Registers

	Prävalenz 2014 (Stichtag: 01.01.2014)		Ein-Jahres-Inzidenz 2014	
	Anzahl Patienten	Rate ² [Patienten pro Million]	Anzahl Patienten	Rate ² [Patienten pro Million]
Patienten mit PAH (Gesamtbevölkerung)	835	10,4	211	2,6
Patienten mit PAH (nur GKV ¹)	725	10,4	183	
Patienten mit PAH, WHO-/NYHA-Klasse II-III (Gesamtbevölkerung)	741	0.2	172	2,1
Patienten mit PAH, WHO-/NYHA-Klasse II-III (nur GKV ¹)	644	9,2	149	

¹⁾ Die Berechnung der Anzahl der Patienten mit PAH in der GKV wurde mit folgender Formel durchgeführt:

Gesamtzahl Versicherte 2014

Gesamtzahl Versicherte 2014

Anzahl Patienten (gesamt)

Gesamtbevölkerung 2014

Die Berechnung der Raten für GKV-Patienten erfolgte analog; die Raten sind zudem zahlenmäßig gleich zu den entsprechenden Raten in der Gesamtbevölkerung.

Für die Berechnungen verwendete Quellen waren Bundesministerium für Gesundheit: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln [90] und Statistisches Bundesamt: Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage: Zensus 2011) [89]. Es wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass Prävalenz- und Inzidenzrate der PAH in GKV und PKV gleich sind.

Insgesamt gesehen sind die Ergebnisse zu Inzidenz und Prävalenz aus COMPERA mit einer gewissen Unsicherheit belegt. So wurden erst seit 2009 nicht nur Patienten mit ERA-Behandlung, sondern alle PAH-Patienten in COMPERA eingeschlossen. Weiterhin ist, wie oben aufgeführt, zwar der Großteil der PH-Zentren in Deutschland an dem Register beteiligt, jedoch werden nicht alle PAH-Patienten erfasst. Zum einen können sich regelhaft nur solche Zentren an dem Register beteiligen, die im Jahr mindestens 10 Patienten beisteuern, zum anderen ist die Teilnahme am Register freiwillig, d.h. der Einschluss setzt die Einverständniserklärung des Patienten voraus, und auch regelmäßig einschließende Zentren sind nicht verpflichtet, jeden Patienten in das Register zu melden. Im Vergleich zu anderen

²) Die Berechnung von Prävalenz- bzw. Inzidenzrate wurde mit folgender Formel durchgeführt:

Anzahl prävalente/inzidente Patienten

Registern ist die Definition der PAH bei COMPERA sehr eng gefasst, was zu einem Ausschluss möglicherweise relevanter Patienten führen könnte.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ergibt sich aus der Tatsache, dass das COMPERA-Register nur Patienten mit einem Therapiebeginn ab 2007 berücksichtigt (der Therapiebeginn darf bei Einschluss in das Register nicht länger als 3 Monate zurückliegen) und somit Patienten mit Therapiebeginn vor 2007 im Register nicht erfasst werden [83].

Erst seit relativ Kurzem (Juli 2013) können zudem auch Kinder und Jugendliche in das Register aufgenommen werden (COMPERA-KIDS) [87]. Dies ist für die vorliegende Abschätzung der Epidemiologie jedoch nicht relevant, da die Indikation von Selexipag auf Erwachsene beschränkt ist [17] und Kinder und Jugendliche daher aus der zugrunde liegenden Analyse ausgeschlossen wurden.

Seit 2014 können zudem ausschließlich nur noch inzidente Patienten in das Register aufgenommen werden, deren Diagnose-Datum nicht länger als 6 Monate in der Vergangenheit liegen darf. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf die Schätzung hat, da alle (grundsätzlich geeigneten und teilnahmewilligen) prävalenten Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in das Register aufgenommen waren und somit unabhängig von der Einschränkung nur noch neu diagnostizierte Patienten aufgenommen würden.

Dadurch ließe sich auch die Abnahme der Prävalenz im Vergleich zur Darstellung im Dossier von Macitentan erklären, in dem die Untergrenze der Prävalenz der PAH auf Grundlage der COMPERA-Daten aus 2012 noch auf 877 Patienten geschätzt wurde [81].

Zusammengenommen führen alle diese Faktoren (mit Ausnahme des Ausschlusses von Kindern und Jugendlichen) wahrscheinlich zu einer Unterschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH. Um einen Vergleichswert für die Abschätzung zumindest für die Prävalenz der PAH in Deutschland zu erhalten, wurde daher zusätzlich zu COMPERA auf Verordnungsdaten zu PAH-spezifischen Arzneimitteln aus der Datenbank IMS[®] LRx zurückgegriffen.

Abschätzung der Prävalenz der PAH anhand der Verordnungen PAH-spezifischer Arzneimittel in der IMS® LRx-Datenbank

Bei IMS[®] LRx handelt es sich um eine von IMS Health durchgeführte Datenerhebung, die in anonymisierter Form patientenindividuell und arztübergreifend einen Großteil der in der GKV abgerechneten Rezepte für rezeptpflichtige Medikamente erfasst. ¹¹ Durch eine anonymisierte Patienten-ID, die sich aus Geburtsdatum und Versicherungsnummer zusammensetzt, wird hierbei eine exakte Zuordnung der Verordnungen zu einem Patienten über einen größeren Zeitraum ermöglicht, d. h. indirekt somit auch eine Aussage zur Anzahl der Patienten, die ein

¹¹ LRx bzw. die hier verwendeten Begriffe "Patient, Arzt, Arztpraxis" beinhalten keine personenbezogenen, sondern ausschließlich (nach § 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz) anonyme Informationen.

bestimmtes Medikament erhalten. Unter der Voraussetzung, dass die betrachteten Arzneimittel nicht in mehreren Indikationen zugelassen sind (und dies ist bei den für die PAH relevanten Präparaten der Fall), lässt sich daraus letztlich auch eine Abschätzung zur Prävalenz ableiten.

Aufgrund der oben beschriebenen Eigenschaften und Möglichkeiten ist die IMS® LRx-Datenbank in den vergangenen Jahren daher in verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen zum Einsatz gekommen und hat dabei ihre grundsätzliche Eignung für pharmako-epidemiologische Fragestellungen nachweisen können [91]. Unter anderem konnte z.B. eine in Deutschland durchgeführte Studie eine hohe Übereinstimmung der Prävalenzschätzung durch IMS[®] LRx mit bereits bekannten Prävalenzschätzungen nachweisen [92].

Derzeit erreicht IMS® LRx eine Abdeckung von ca. 60% der GKV-Patienten, bei denen mindestens ein Rezept abgerechnet wurde. 12 Die in diesem Anteil der Patienten erhobenen Angaben werden in einem anschließenden Schritt dann auf die Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einem abgerechneten Rezept hochgerechnet.

In der Interpretation der IMS®-LRx-Daten ist jedoch zu berücksichtigen, dass gewisse Unsicherheiten aufgrund der Tatsache bestehen, dass es sich hierbei nicht um ein epidemiologisches Register handelt, sondern dass hier ein Rückschluss auf die Prävalenz auf Grundlage der Anzahl der Patienten gezogen wird, die im betreffenden Zeitraum eines oder mehrere PAH-typische Arzneimittel erhalten hatten. Dieses Vorgehen schließt jedoch solche Patienten mit PAH aus, die im betreffenden Zeitraum nicht medikamentös behandelt worden sind, und könnte somit eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz bedeuten.

Die Daten von IMS® LRx werden jeweils monatlich erhoben, für die Monate Januar bis Dezember 2014 ergab sich hierbei in der Erhebungsstichprobe im Mittel eine Anzahl von 5.471 Patienten, bei denen PAH-spezifische Medikamente¹³ (in Mono- oder Kombinationstherapie) abgerechnet wurden [93]. Da wie oben beschrieben IMS[®] LRx nur etwa 60% der GKV-Patienten abdeckt, bei denen mindestens ein Medikament abgerechnet wurde, muss diese Zahl um den Faktor 1,75 korrigiert werden. Hieraus ergibt sich für die Jahresprävalenz der PAH im Jahr 2014 ein Schätzer von 9.575 Patienten in der GKV (vgl. Tabelle 3-6). Bei einer Gesamtzahl von 70,290 Millionen GKV-Versicherter in Deutschland (Stand 2014, [90]) entspricht dies einer Prävalenzrate der PAH von 136,2 pro Million.

Ventavis[®], Ilomedin[®], Remodulin[®] und Thelin[®].

¹² Bei 52,3 Millionen der insgesamt 69,7 Millionen Patienten in der GKV wurde mindestens ein Rezept abgerechnet. Hiervon sind in IMS[®] LRx 31,4 Millionen Patienten, d. h. ca. 60 % erfasst.

13 Berücksichtigte Arzneimittel waren: Opsumit[®], Tracleer[®], Volibris[®], Revatio[®], Adcirca[®], Adempas[®],

Tabelle 3-6: Abschätzung der Prävalenz der PAH anhand der Verordnungen PAH-spezifischer Arzneimittel in der IMS[®] LRx-Datenbank

	Ein-Jahres-Prävalenz 2014		
	Anzahl Patienten	Rate ² [Patienten pro Million]	
Patienten mit PAH (Gesamtbevölkerung ¹)	11.031	1262	
Patienten mit PAH (nur GKV)	9.575	136,2	

¹) Die Berechnung der Anzahl der Patienten mit PAH in der Gesamtbevölkerung wurde mit folgender Formel durchgeführt:

 $\frac{\text{Gesamtbev\"{o}lkerung 2014}}{\text{Gesamtzahl Versicherte 2014}} \times \text{Anzahl GKV-Patienten}$

²) Die Berechnung der Prävalenzrate wurde mit folgender Formel durchgeführt:

Anzahl prävalente GKV-Patienten

Gesamtzahl Versicherte 2014

Die Berechnung der Prävalenzrate in der Gesamtbevölkerung erfolgte analog, die Rate ist zudem zahlenmäßig gleich zur Rate in der GKV-Population.

Für die Berechnungen verwendete Quellen waren Bundesministerium für Gesundheit: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln [90] und Statistisches Bundesamt: Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage: Zensus 2011) [89]. Es wird für die Berechnung davon ausgegangen, dass die Prävalenzrate der PAH in GKV und PKV gleich sind.

Mithilfe der IMS®-LRx-Datenbank ist es nicht möglich, eine Aussage über die WHO-/NYHA-Klasse der Patienten zu treffen, die im Register erfasst sind. Andererseits sind sämtliche Arzneimittel, die in der Datenbank erfasst werden, ausschließlich in den WHO-/NYHA-Klassen II-III (Ventavis® und Remodulin® nur in Klasse III), d.h. im Anwendungsgebiet von Selexipag zugelassen [16, 80, 94-99]. Eine Bereinigung der Patientenzahlen um die Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen I und IV wird daher in Anlehnung an die Dossierbewertung von Macitentan nicht durchgeführt [83].

Eine leichte Unsicherheit in der Abschätzung der Prävalenz aus den Angaben in IMS[®] LRx ergibt sich aus der Tatsache, dass die Verordnungen des Prostanoids Epoprostenol in der Datenbank nicht erfasst werden. Epoprostenol wird jedoch nur bei sehr wenigen Patienten und nahezu ausschließlich als Teil einer Kombinationstherapie verabreicht. Insofern ist durch die Nicht-Berücksichtigung nicht von einem wesentlichen Einfluss auf die Schätzung der Prävalenz auszugehen.

Zusammenfassung zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH

Insgesamt scheinen die Daten zur Prävalenz der Zielpopulation mit einer hohen Heterogenität belegt zu sein, sodass eine einzelne Schätzung der Angaben für Deutschland nicht sinnvoll erscheint. Im Folgenden wird daher von einer Prävalenzspanne ausgegangen (siehe Tabelle 3-7), die sich aus den oben genannten Daten aus der COMPERA-Analyse als Unter- und den Daten der IMS®-LRx-Analyse als Obergrenze zusammensetzt. Es ist jedoch davon

auszugehen, dass weder die Ober- noch die Untergrenze den wahren Wert der Prävalenz darstellen; dieser wird vielmehr durch die dargestellte Spanne umschlossen.

Zur Abschätzung der Inzidenz der Zielpopulation in Deutschland wiederum kann nur auf die Angaben der COMPERA-Analyse zurückgegriffen werden. Aufgrund der oben genannten Gründe ist im Zusammenhang mit den Angaben aus COMPERA davon auszugehen, dass zumindest tendenziell eine Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenz der PAH in Deutschland vorliegt. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird für die Inzidenz ebenfalls eine Spanne angenommen (siehe Tabelle 3-7). Die Untergrenze dieser Spanne ergibt sich hierbei aus der in COMPERA bestimmten Inzidenz; für die Obergrenze wird angenommen, dass die Inzidenz der PAH tatsächlich um 20% höher liegt als die in COMPERA ermittelte Inzidenz.

Tabelle 3-7: Geschätzte Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der PAH (WHO-/NYHA-Klassen II und III) in Deutschland

	Ein-Jahres-Prävalenz 2014		Ein-Jahres-Inzidenz 2014	
	Anzahl Patienten	Rate [Patienten pro Million]	Anzahl Patienten	Rate [Patienten pro Million]
Patienten mit PAH, WHO-/NYHA-Klasse II-III (Gesamtbevölkerung)	741-11.031	9,2-136,2	172-206	2,1-2,6
Patienten mit PAH, WHO-/NYHA-Klasse II-III (nur GKV)	644-9.575		149-179	

Quelle: Zusammenführung der Angaben aus Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6; die Obergrenze der Inzidenzschätzung wurde wie im Text beschrieben unter Berücksichtigung einer 20 %igen Unsicherheit aus der Inzidenz in COMPERA berechnet.

Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass durch die Verantwortlichen des COMPERA-Registers eine unabhängige Schätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland vorgenommen wurde [100]. In dieser Untersuchung kamen die Autoren zu einer Punktprävalenz (Stichtag: 31.12.2014) von 1.752 Patienten und zu einer Inzidenz im Jahr 2014 von 263 Patienten. Die Unterschiede zwischen den Schätzungen lassen sich unter anderem dadurch erklären, dass in der Schätzung von Hoeper et al. alle Patienten mit PAH berücksichtigt wurden, während die Schätzung in diesem Nutzendossier nur die Patienten in der Zielpopulation, d. h. nur Patienten in den WHO-/NYHA-Klassen II und III berücksichtigt. Weiterhin werden insbesondere in Bezug auf die Schätzung der Prävalenz auch Unterschiede in den Auswertungsparametern bestanden haben. Beispielsweise wurden in der dem Dossier zugrundeliegenden Prävalenzschätzung aus COMPERA solche Patienten ausgeschlossen, deren letzte Dokumentation vor dem 01.01.2014 lag und bei denen daher nicht klar ist, ob sie zu dem für die Erhebung der Prävalenz ausschlaggebenden Zeitpunkt noch lebten (n=653). In der Publikation von Hoeper und Kollegen [100] sind die Auswertungsparameter leider nicht beschrieben, sodass ein detaillierter Vergleich nicht möglich ist.

Insgesamt bewegt sich die von Hoeper et al. vorgenommene Schätzung der Prävalenz der PAH in Deutschland aber innerhalb der Spannweite, wie sie im Rahmen dieses Dossiers berechnet wurde und zuvor in anderen Verfahren auch schon vom G-BA bestätigt wurde.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Insgesamt existieren nur wenige Untersuchungen zur Epidemiologie der PAH und innerhalb dieser finden sich keine Hinweise auf wesentliche Veränderungen von Inzidenz und Prävalenz der PAH. Im Rahmen des Nutzendossiers von Macitentan [81] wurde daher von konstanten Prävalenz- und Inzidenzraten innerhalb der folgenden Jahre ausgegangen. Ein Vergleich der Anzahl der Patienten für die Jahre 2012-2014¹⁴, die sich aus der Auswertung der IMS[®] LRx-Datenbank ergibt, ließe hingegen auf eine Steigerung der Patientenzahl von im Mittel ca. 10 % pro Jahr schließen [93]. Unterstellt man ein lineares Wachstum in den folgenden Jahren, so ergäben sich bis 2020 die in der folgenden Tabelle 3-8 dargestellten Patientenzahlen.

Tabelle 3-8: Prognose der Patientenzahlen in der PAH bis 2020

Jahr	Anzahl Patienten mit PAH (Gesamtbevölkerung)	Anzahl Patienten mit PAH (nur GKV)
2014	741-11.031	644-9.575
2015	815-12.119	707-10.519
2016	895-13.314	777-11.556
2017	983-14.626	853-12.695
2018	1.080-16.069	937-13.947
2019	1.187-17.653	1.030-15.322
2020	1.304-19.393	1.131-16.833

Grundlage der Berechnung waren die in Tabelle 3-7 bestimmte Ein-Jahres-Prävalenz der PAH im Jahr 2014 sowie die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Jahre 2012-2014, die wiederum aus der durchschnittlichen jährlichen Patientenzahl nach IMS® LRx für die Jahre 2012, 2013 und 2014 bestimmt wurde [93]. Die Details der Berechnung sind im beiliegenden Excel-Modell dokumentiert [86].

Die Gründe für den hier beobachteten Anstieg der Prävalenz der PAH sind nicht ganz klar. Denkbar wäre aber, dass die zusätzliche Verfügbarkeit weiterer effektiver Therapien in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Verbesserung der Überlebenszeit des Patienten führt.

¹⁴ Es wurden die Rohwerte ohne Hochrechnung mithilfe des Korrekturfaktors von 1,75 ausgewertet.

Bei gleichbleibender Inzidenz der Erkrankung könnte eine solche Verlängerung des Überlebens der Patienten die beobachtete Zunahme der Prävalenz erklären.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Selexipag (Uptravi®)	741-11.031	644-9.575

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben sich direkt aus der Schätzung der Ein-Jahres-Prävalenz in Tabelle 3-7. Alle Berechnungsschritte und Annahmen, die zur Bestimmung der Zielpopulation notwendig waren, sind im vorherigen Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben. Der mögliche Anteil von Kindern an der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bleibt hierbei unberücksichtigt. Aufgrund der Auswertung des COMPERA-Registers, das mit Datenstand vom 02.08.2015 einen Anteil an Patienten unter 18 Jahren von 1,6% ausweist [88], wird jedoch davon ausgegangen, dass der Anteil von Kindern und Jugendlichen an der Gesamtprävalenz vernachlässigbar gering ist.

In der Abschätzung der Zielpopulation konnte leider nicht berücksichtigt werden, dass Selexipag nur als Kombinationstherapie bei Patienten zugelassen ist, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapie nicht infrage kommen. Diese Einschränkung führt grundsätzlich zu einer Überschätzung der tatsächlichen Zielpopulation; es existieren jedoch keine festgelegten Kriterien, die eine exakte Identifikation dieser beiden Patientenpopulationen ermöglichen (unzureichende Kontrolle der PAH durch ERA und/oder PDE-5-I; für eine Therapie mit ERA oder PDE-5-I grundsätzlich nicht geeignet). Vielmehr handelt es sich um eine Entscheidung des behandelnden Arztes, die für jeden Einzelfall patientenindividuell getroffen werden muss. Eine entsprechende Korrektur der Zielpopulation konnte daher nicht vorgenommen werden.

Unabhängig davon geht Actelion aber davon aus, dass nur sehr wenige der mit einem ERA oder einem PDE-5-I vorbehandelten oder therapienaiven Patienten nicht für eine (zusätzliche) Therapie mit ERA und/oder PDE-5-I infrage kommen. Der überwiegende Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag werden daher Patienten sein, die bereits mit einer Kombinationstherapie aus einem ERA <u>und</u> einem PDE-5-I behandelt werden und deren Erkrankung mit dieser Behandlung nicht ausreichend kontrolliert ist.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Selexipag (Uptravi®)	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	644-9.575 ¹
	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	644-9.575 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.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1; eine weitere Aufteilung erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf mögliche Effektmodifikatoren ergaben. Die Anzahl der Patienten in der GKV mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht damit der in Tabelle 3-9 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, wobei die in der Fußnote der Tabelle genannten Einschränkungen zu beachten sind. Als Zusatznutzen wird, wie in Modul 4 hergeleitet, ein "Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen" für Patienten in Teilpopulation a sowie ein "Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen" in Teilpopulation b beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben,

herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden im Wesentlichen Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Fachinformationen etc. herangezogen, die Actelion zum Zeitpunkt des Beginns der Erstellung des Dossiers bereits aus vorherigen Recherchen zum gleichen Themenkomplex vorlagen. Sofern notwendig, wurden die vorliegenden Informationen durch unsystematische Freitextsuchen ergänzt. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über www.pubmed.org) durchsucht. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung bzw. den ungedeckten therapeutischen Bedarf; ein systematischer Ein- oder Ausschluss der gefundenen Publikationen fand nicht statt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Selexipag (Uptravi[®]).

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Grundlage der Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung war die Zielpopulation, so wie sie in Abschnitt 3.2.1 definiert wurde.

Aufgrund der starken Überlappung des Anwendungsgebietes von Selexipag mit dem Anwendungsgebiet von Macitentan (Opsumit[®]), einem bereits vom G-BA nutzenbewerteten Wirkstoff, wurde im Wesentlichen die gleiche Herangehensweise gewählt, wie sie auch im Nutzendossier von Macitentan beschrieben wurde. Zentrale Datengrundlagen dieser Herangehensweise bildeten eine Auswertung des COMPERA-Registers sowie Verordnungsdaten aus der IMS[®]-LRx-Datenbank. Um die mögliche zeitliche Entwicklung

seit der Erstellung des Nutzendossiers von Macitentan berücksichtigen zu können, wurden für beide Datenquellen aktualisierte Auswertungen angefordert.

Die Umrechnung der Patientenzahlen von Gesamt- auf GKV-Population bzw. umgekehrt von GKV- auf Gesamtpopulation wurde auf Grundlage des Verhältnisses der Größen von GKV-Population und Gesamtpopulation berechnet. Die hierfür jeweils notwendigen Populationsgrößen entstammen folgenden Quellen:

- Die Anzahl der in Deutschland im Jahr 2014 gesetzlich versicherten Personen wurde aus einem Merkzettel des Bundesministeriums für Gesundheit bestimmt:
 - Gesetzliche Krankenversicherung Kennzahlen und Faustformeln Stand: Juni 2015. Abgerufen unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/ GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf
- Die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahresdurchschnitt 2014 (Grundlage: Zensus 2011) wurde aus den Angaben des statistischen Bundesamtes auf <u>www.gbe-bund.de</u> bestimmt.

Alle für die Bestimmung von Inzidenz und Prävalenz notwendigen Berechnungen wurden (soweit möglich) anhand ungerundeter Werte mithilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt [86].

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben sich direkt aus der Schätzung der Ein-Jahres-Prävalenz in Tabelle 3-7. Alle Berechnungsschritte und Annahmen, die zur Bestimmung der Zielpopulation notwendig waren, sind in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. (2009): Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation; 119(22):2894-903.
- 2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. (2016): 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal; 37(1):67-119.

- 3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. (2013): Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol; 62(25, Supplement):D34-D41.
- 4. Galiè N, Palazzini M, Manes A (2010): Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a clarification is needed. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 36(5):986-90.
- 5. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. (2004): Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol; 43(12 Suppl S):5S-12S.
- 6. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. (2009): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal; 30(20):2493-537.
- 7. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galie N, et al. (2009): End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol; 54(1 Suppl):S97-107.
- 8. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR, et al. (2009): Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol; 54(1 Suppl):S20-31.
- 9. Rabinovitch M (2008): Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. The Journal of clinical investigation; 118(7):2372-9.
- 10. Saouti N, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A (2010): The arterial load in pulmonary hypertension. Eur Respir Rev; 19(117):197-203.
- 11. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. (2004): End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. J Am Coll Cardiol; 43(12 Suppl S):48S-55S.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. (2009): ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation; 119(16):2250-94.
- 13. Chan SY, Loscalzo J (2008): Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. Journal of molecular and cellular cardiology; 44(1):14-30.
- 14. Dupuis J, Hoeper MM (2008): Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 31(2):407-15.
- 15. Agarwal R, Gomberg-Maitland M (2011): Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. American heart journal; 162(2):201-13.
- 16. MSD Sharp & Dohme GmbH (2014): Adempas[®] 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

- 17. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Uptravi[®] Filmtabletten. Fachinformation. Stand: Mai 2016.
- 18. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G (2014): Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation; 130(24):2189-208.
- 19. Hata AN, Breyer RM (2004): Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. Pharmacology & therapeutics; 103(2):147-66.
- 20. Mubarak KK (2010): A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. Respiratory medicine; 104(1):9-21.
- 21. Norel X (2007): Prostanoid receptors in the human vascular wall. TheScientificWorldJournal; 7:1359-74.
- 22. Wilson RJ, Giles H (2005): Piglet saphenous vein contains multiple relaxatory prostanoid receptors: evidence for EP4, EP2, DP and IP receptor subtypes. British journal of pharmacology; 144(3):405-15.
- 23. Abramovitz M, Adam M, Boie Y, Carriere M, Denis D, Godbout C, et al. (2000): The utilization of recombinant prostanoid receptors to determine the affinities and selectivities of prostaglandins and related analogs. Biochimica et biophysica acta; 1483(2):285-93.
- 24. Galiè N, Manes A, Branzi A (2003): Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. American journal of respiratory medicine: drugs, devices, and other interventions; 2(2):123-37.
- 25. Mitchell JA, Ali F, Bailey L, Moreno L, Harrington LS (2007): Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium. Experimental physiology; 93(1):141-7.
- 26. Stitham J, Midgett C, Martin KA, Hwa J (2011): Prostacyclin: an inflammatory paradox. Frontiers in pharmacology; 2:24.
- 27. Majed BH, Khalil RA (2012): Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. Pharmacological reviews; 64(3):540-82.
- 28. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. (1999): Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. American journal of respiratory and critical care medicine; 159(6):1925-32.
- 29. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. (1992): An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. The New England journal of medicine; 327(2):70-5.
- 30. Gaine S (2000): Pulmonary hypertension. Jama; 284(24):3160-8.
- 31. McGoon MD, Kane GC (2009): Pulmonary hypertension: diagnosis and management. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic; 84(2):191-207.
- 32. Hayes Jr D (2007): Idiopathic pulmonary arterial hypertension misdiagnosed as asthma. J Asthma; 44(1):19-22.
- 33. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. (2006): Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. American journal of respiratory and critical care medicine; 173(9):1023-30.

- 34. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. (2010): Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest; 137(2):376-87.
- 35. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, et al. (2012): Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. American journal of respiratory and critical care medicine; 186(8):790-6.
- 36. Huscher D, Hoeper M, Pittrow D (2012): Auswertung der COMPERA-Daten vom 02.06.2012.
- 37. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. (1991): Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Annals of internal medicine; 115(5):343-9.
- 38. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD (2012): An Evaluation of Long-Term Survival From Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension From REVEAL. Chest; 142(2):448-56.
- 39. Domenighetti G (2007): Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. Swiss medical weekly; 137(23-24):331-6.
- 40. Poms AM, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon MD (2013): Comorbid Conditions and Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A REVEAL Registry Analysis. Chest; 144(1):169-76.
- 41. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. (1987): Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Annals of internal medicine; 107(2):216-23.
- 42. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, et al. (2007): Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Chest; 132(2):373-9.
- 43. Gomberg-Maitland M (2011): Naming and understanding rare diseases: International Classification of Diseases coding and the epidemiologic designations of idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest; 139(3):482-3.
- 44. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, et al. (2010): Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 36(3):549-55.
- 45. Agarwal R, Gomberg-Maitland M (2012): Prognostication in pulmonary arterial hypertension. Heart failure clinics; 8(3):373-83.
- 46. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. (2015): Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. Chest; 148(4):1043-54.
- 47. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015): Cancer statistics, 2015. CA: a cancer journal for clinicians; 65(1):5-29.
- 48. Batal O, Khatib OF, Dweik RA, Hammel JP, McCarthy K, Minai OA (2012): Comparison of baseline predictors of prognosis in pulmonary arterial hypertension in patients surviving </=2 years and those surviving >/=5 years after baseline right-sided cardiac catheterization. The American journal of cardiology; 109(10):1514-20.
- 49. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. (2010): Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the

- Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation; 122(2):164-72.
- 50. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. (2012): The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. Chest; 141(2):354-62.
- 51. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD (2011): Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest; 139(6):1285-93.
- 52. Lordan JL, Corris PA (2011): Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. Expert review of respiratory medicine; 5(3):441-54.
- 53. Chen H, Shiboski SC, Golden JA, Gould MK, Hays SR, Hoopes CW, et al. (2009): Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. American journal of respiratory and critical care medicine; 180(5):468-74.
- 54. Dandel M, Lehmkuhl HB, Mulahasanovic S, Weng Y, Kemper D, Grauhan O, et al. (2007): Survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after listing for transplantation: impact of iloprost and bosentan treatment. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation; 26(9):898-906.
- 55. Rubenfire M, Lippo G, Bodini BD, Blasi F, Allegra L, Bossone E (2009): Evaluating health-related quality of life, work ability, and disability in pulmonary arterial hypertension: an unmet need. Chest; 136(2):597-603.
- 56. Matura LA, Carroll DL (2010): Human responses to pulmonary arterial hypertension: review of the literature. The Journal of cardiovascular nursing; 25(5):420-7.
- 57. Flattery MP, Pinson JM, Savage L, Salyer J (2005): Living with pulmonary artery hypertension: patients' experiences. Heart & lung: the journal of critical care; 34(2):99-107.
- 58. McDonough A, Matura LA, Carroll DL (2011): Symptom experience of pulmonary arterial hypertension patients. Clinical nursing research; 20(2):120-34.
- 59. Peloquin J, Robichaud-Ekstrand S, Pepin J (1998): [Quality of life perception by women suffering from stage III or IV primary pulmonary hypertension and receiving prostacyclin treatment]. (La perception de la qualite de vie de femmes souffrant d'hypertension pulmonaire primaire au stade III ou IV et recevant un traitement a la prostacycline.).The Canadian journal of nursing research = Revue canadienne de recherche en sciences infirmieres; 30(1):113-36.
- 60. McCollister DH, Beutz M, McLaughlin V, Rumsfeld J, Masoudi FA, Tripputi M, et al. (2010): Depressive symptoms in pulmonary arterial hypertension: prevalence and association with functional status. Psychosomatics; 51(4):339- e8.
- 61. PHA Europe (2012): The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey. [Zugriff: 21.06.2013]. URL: http://www.phaeurope.org/projects-activities/pah-patient-and-carer-survey/.
- 62. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, et al. (2005): Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. Respiratory research; 6:92.
- 63. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ (2007): Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation; 26(2):181-7.

- 64. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J (2006): The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation; 15(1):103-15.
- 65. Cima K, Twiss J, Speich R, McKenna SP, Grunig E, Kahler CM, et al. (2012): The German adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Health and quality of life outcomes; 10:110.
- 66. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, et al. (2014): Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. Chest; 146(2):449-75.
- 67. European Society of Cardiology (2012): Recommendations for Guideline Production. A document for Task Force Members Responsible for the Production and Updating of ESC Guidelines. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology (ESC). [Zugriff: 19.01.2016]. URL: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/about/ESC_Guidelines_for_Guidelines_Update_2012_for_web.pdf.
- 68. Osterspey A (2006): Erstellung von Leitlinien in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Herz- und Kreislaufforschung e.V. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: http://leitlinien.dgk.org/files/2006_Leitlinie_Erstellung_von_Leitlinien.pdf.
- 69. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. (2013): Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American College of Cardiology; 62(25, Supplement):D60-D72.
- 70. Klose H, Opitz C, Bremer H, Ewert R, Bonderman D, Rosenkranz S, et al. (2014): Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 139 Suppl 4:S142-50.
- 71. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. (2010): [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. (Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH): Empfehlungen der Kolner Konsensus-Konferenz 2010.).Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 135 Suppl 3:S87-101.
- 72. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. (2011): Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. International journal of cardiology; 154 Suppl 1:S20-33.
- 73. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. (2005): Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation; 111(23):3105-11.
- 74. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Macitentan. [Zugriff: 15.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-449/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
- 75. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Riociguat [Zugriff: 15.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-493/1 Nutzenbewertung%20G-BA_Riociguat.pdf.

- 76. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. (2005): New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. The American journal of cardiology; 95(2):199-203.
- 77. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. (2010): Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation; 122(2):156-63.
- 78. Hoeper M, Pittrow D, Huscher D, Kottke L (2014): Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension. Analysis Date: 6. December 2014. Report Date 31. December 2014.
- 79. Farber HW, Miller DP, Meltzer LA, McGoon MD (2013): Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: insights from the REVEAL Registry. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation; 32(11):1114-22.
- 80. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis® 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 81. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Macitentan (Opsumit®) Modul 3 A. [Zugriff: 30.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-447/2014-01-28 Modul3A Macitentan.pdf.
- 82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014): Riociguat Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V Dossierbewertung Auftrag: G14-02, Version: 1.0, Stand: 08.07.2014. [Zugriff: 04.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-494/2_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG_Riociguat.pdf.
- 83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014): Macitentan Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V Dossierbewertung Auftrag: G14-01, Version: 1.0, Stand: 08.04.2014. [Zugriff: 04.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-450/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf.
- 84. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe 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 Macitentan. [Zugriff: 25.11.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2888/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_TrG.pdf.
- 85. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe 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 Riociguat. [Zugriff: 04.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2978/2014-10-16_AM-RL-XII Riociguat 2014-05-01-D-103_TrG.pdf.
- 86. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2015): Modell zur Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz der PAH.

- 87. Technische Universität Dresden, Gwt-Tud GmbH Dresden Germany (2007): COMPERA COMPERA/COMPERA-Kids (NCT01347216). Stand des Eintrags: 16. Juli 2014. [Zugriff: 04.05.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347216
- 88. Huscher D, Hoeper M, Pittrow D (2015): Prävalenz und Inzidenz der PAH Auswertung der COMPERA-Daten vom 01.11.2015.
- 89. Statistisches Bundesamt (2015): Gesundheitsberichtserstattung des Bundes Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.gbe-bund.de.
- 90. Bundesministerium für Gesundheit (2015): Gesetzliche Krankenversicherung Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juni 2015). [Zugriff: 02.12.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.
- 91. Richter H, Dombrowski S, Hamer H, Hadji P, Kostev K (2015): Use of a German longitudinal prescription database (LRx) in pharmacoepidemiology. German medical science: GMS e-journal; 13:Doc14.
- 92. Willert T, Walker J, Schramm W (2012): Regionale Analyse der medikamentosen Behandlungspravalenz und Arzneimitteltherapie von Diabetes mellitus in Deutschland. (Regionale Analyse der medikamentosen Behandlungspravalenz und Arzneimitteltherapie von Diabetes mellitus in Deutschland.).Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 137(46):2363-8.
- 93. IMS Health (2015): IMS[®] LRx Source of Business: PAH v2.7 04/2015, Reiter: Combi_OnDrug_Total. VERTRAULICH.
- 94. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer[®] 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 95. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 96. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Adcirca® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2013 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 97. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris[®] 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 98. OMT Med GmbH & Co. KG (2012): REMODULIN 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 99. Pfizer (2005): Revatio[®] 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 100. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D (2016): Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. International journal of cardiology; 203:612-3.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtungen

Darstellung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie: Iloprost zur Inhalation

In der vorliegenden Kostendarstellung wird neben den Kosten, die der GKV durch Selexipag entstehen, auf die Kosten der in Abschnitt 3.1 beschriebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie eingegangen. Gemäß Fachinformation ist Uptravi[®] 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".

Folglich ist die Anwendung von Selexipag indiziert, a) wenn die Patienten in der Zielpopulation bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt worden sind oder b) wenn für sie eine (zusätzliche) Therapie mit beiden Wirkstoffen nicht infrage kommt.

Von den in Deutschland im Erkrankungsbild der PAH zugelassenen medikamentösen Therapiealternativen (ERA, PDE-5-I, Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und Prostanoide) kommt als möglicher Komparator von Selexipag innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie "patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus" lediglich Iloprost in Betracht (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Die Anwendung von Selexipag statt eines ERA (Macitentan, Bosentan, Ambrisentan) oder PDE-5-I (Sildenafil, Tadalafil) ist qua Anwendungsgebiet ausgeschlossen. Macitentan und der Stimulator der löslichen Guanylatcyclase Riociguat sind gleichermaßen aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit und der damit einhergehenden fehlenden Bewährung in der praktischen Anwendung aus Sicht des G-BA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen (vgl. Abschnitt 3.1).

Die parenteralen Prostanoide Treprostinil und Epoprostenol stellen keine Alternative zur Therapie mit Selexipag dar, sondern werden erst dann eingesetzt, wenn sich die Patienten trotz maximaler 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. Treprostinil und Epoprostenol ersetzen in dieser Therapiesituation die Behandlung mit Selexipag bzw. Iloprost, eine Weiterbehandlung mit Selexipag oder Iloprost wäre für diese Patienten aber keine Option (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Entsprechend verbleibt nur Iloprost zur Inhalation als möglicher medikamentöser Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie "patientenindividuell optimierte Therapie". Iloprost kommt jedoch nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage, sondern nur bei der Teilpopulation, bei der aufgrund des Erkrankungsstandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt. Die in Modul 3.3 dargestellten Kosten beziehen sich daher ausschließlich auf diese Teilpopulation.

Bei denjenigen Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, bei denen aufgrund der Erkrankung jedoch das Risiko einer Behandlung mit Iloprost deren Nutzen überwiegt, verbleibt als Therapieoption innerhalb der patientenindividuell optimierten Therapie lediglich das "abwartende Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der PAH" (vgl. Abschnitt 3.1.2). Da sich die damit einhergehenden Kosten im Rahmen der in Modul 3.3 vorgenommenen standardisierten Kostenberechnung nicht quantifizieren lassen, wird auf die Darstellung der Ressourcenverbräuche für diese Teilpopulation verzichtet.

Verhinderbare Kosten: parenterale Prostanoide

Mit den parenteralen¹⁵ Prostanoiden Treprostinil und Epoprostenol stehen weitere im Erkrankungsbild der PAH zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung. Wie weiter oben ausgeführt, stellen die parenteralen Prostanoide jedoch keine Alternative zur Behandlung mit Selexipag dar (und sind damit auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie), sondern werden erst dann eingesetzt, wenn sich die Patienten in WHO-/NYHA-Klasse IV verschlechtern und eine Weiterbehandlung mit Selexipag oder Iloprost keine ausreichende Therapieoption mehr ist.

Ungeachtet dessen entstehen durch die Anwendung der parenteralen Prostanoide Kosten, die durch eine mögliche Verzögerung der Zeit bis zum Auftreten eines Morbiditätsereignisses durch Selexipag verhindert bzw. verzögert werden können. Aufgrund dessen werden im folgenden Abschnitt auch die Kosten der parenteralen Prostanoide Treprostinil und Epoprostenol dargestellt. Sie sind jedoch nicht als Kosten im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern als möglicherweise verhinderbare Kosten anzusehen.

Gutachten zur Anwendung der Prostanoide im klinischen Alltag

Um die Versorgung und den Therapieansatz mit dem inhalierten Prostanoid Iloprost und den parenteralen Prostanoiden Treprostinil subkutan und intravenös sowie Epoprostenol besser nachvollziehen zu können, wurden jeweils Experten des Uniklinikums Köln um ein Gutachten ersucht, das die Anwendung im klinischen Alltag beschreibt. Die vier in diesem Zusammenhang erstellten Gutachten werden als Referenz insbesondere für den Verbrauch und die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen herangezogen [1-4].

_

¹⁵ Parenteral bezieht sich hierbei gleichermaßen auf die Darreichungsformen subkutan und intravenös.

Verbrauch in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurde das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2013 angenommen [5]. Im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung schließt diese Annahme nicht aus, dass die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe patientenindividuell unterschiedlich hoch ausfallen kann.

Differenzierte Betrachtung der Kosten nach Jahr 1 und Jahr 2

Da sich bei Selexipag und bei allen dargestellten Therapieoptionen Unterschiede im Verbrauch bzw. bei den Kosten nach Jahr 1 und Jahr 2 ergeben, wurde eine differenzierte Darstellung vorgenommen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlung en pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arznei	mittel			
Selexipag (Uptravi®)	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	2× täglich (kontinuierlich)	365	1
Zweckmäßige Vergleic	hstherapie: patientenindividuell optir	nierte Therapie		
Iloprost (Ventavis®) ¹	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	6 bis 9× täglich (kontinuierlich)	365	1
Verhinderbare Kosten:	parenterale Prostanoide			
Treprostinil s.c./i.v. (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	kontinuierliche Dauerinfusion	365	1
Epoprostenol (Epoprostenol- Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbbare PAH und mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit	kontinuierliche Dauerinfusion	365	1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

¹) Eine Behandlung mit Iloprost kommt nur bei den Patienten infrage, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [6-9]. Bei Iloprost und den parenteralen Prostanoiden werden zusätzlich die von der Uniklinik Köln erstellten Gutachten zur Therapie und Versorgung in der Indikation der pulmonal arteriellen Hypertonie herangezogen [1-4].

Zu bewertendes Arzneimittel: Selexipag (Uptravi®)

Die Fachinformation von Selexipag schreibt die 2-mal tägliche orale Gabe vor. Die Filmtabletten sollten in einem Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden [6]. Da es sich bei der PAH um eine progressive und zum jetzigen Zeitpunkt unheilbare Krankheit handelt, ist folglich von einer kontinuierlichen Behandlung mit Selexipag und damit von 365 Behandlungen pro Patient und Jahr auszugehen.

Auch beim inhalierten Prostanoid Iloprost und den zusätzlich dargestellten parenteralen Prostanoiden Treprostinil und Epoprostenol handelt es sich jeweils um kontinuierlich zu infundierende Dauertherapien [7-9].

Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell optimierte Therapie

Inhalierte Prostanoide

Iloprost (Ventavis®)

Die Fachinformation von Iloprost empfiehlt die Anwendung von 6 bis 9 Einzelinhalationsdosen täglich. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen Zustand und unterliegt der Entscheidung des Arztes und kann somit patientenindividuell unterschiedlich sein [7]. Da die PAH aber – wie bereits beschrieben – eine progressive und unheilbare Erkrankung darstellt, wird auch bei Iloprost rechnerisch von 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ausgegangen. Sollte es unter dieser Behandlung jedoch zu einer Verschlechterung kommen, sollte gemäß Fachinformation eine intravenöse Prostacyclinbehandlung in Erwägung gezogen werden [7].

Verhinderbare Kosten

Parenterale Prostanoide

Treprostinil (Remodulin®)

Treprostinil wird gemäß Fachinformation als intravenöse oder subkutane Dauerinfusion angewendet [8]. Pro Patient und Jahr ergeben sich 365 Behandlungstage.

Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)

Das Prostacyclin Epoprostenol eignet sich nach Angaben der Fachinformation für eine Dauerinfusion [9]. Der Behandlungsmodus ist kontinuierlich, es ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arznei	mittel		
Selexipag (Uptravi®)	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	2× täglich (kontinuierlich)	365
Zweckmäßige Vergleic	hstherapie: patientenindividuell optimierte T	Cherapie	
Iloprost (Ventavis®) ¹	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	6× bis 9× täglich (kontinuierlich)	365
Verhinderbare Kosten: parenterale Prostanoide			
Treprostinil s.c./i.v. (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	kontinuierliche Dauerinfusion	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe parenterale Prostanoide	Behandlungsmodus	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Epoprostenol (Epoprostenol- Rotexmedica)	Erwachsene Patienten zur zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbbare PAH und mit Bindegewebs- erkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit	kontinuierliche Dauerinfusion	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

¹) Eine Behandlung mit Iloprost kommt nur bei den Patienten infrage, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewer- tendes Arz- neimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes	Arzneimittel			
Selexipag	Langzeitbehandlung der	365	Jahr 1: Titrations-	und Erhaltungsphase
(Uptravi [®])	PAH der WHO-/NYHA- Klassen II und III, als Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem		$2 \times 200 \ \mu g - 2 \times 1.600 \ \mu g$ (2×1) Filmtablette	148.800 μg – 1.089.600 μg (744 – 978 Filmtabletten)
	PDE-5-I unzureichend		Jahr 2: Erhaltungsphase	
	kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen		$\begin{array}{c} 2\times 200~\mu g - \\ 2\times 1.600~\mu g \\ (2\times 1 \\ Filmtablette) \end{array}$	146.000 μg – 1.168.000 μg (730 Filmtabletten)
Zweckmäßige V	ergleichstherapie: patientenindi	viduell optimi	erte Therapie	
Iloprost (Ventavis [®]) ¹	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	365	Jahr 1 6× bis 9× 10 μg/ml (6 bis 9 Einzel- inhalations- dosen) Jahr 2 entspricht Jahr 1	21.900 µg – 32.850 µg (2.190 – 3.285 Einzel- inhalationsdosen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewer- tendes Arz- neimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
Verhinderbare Kosten: parenterale Prostanoide					
Treprostinil s. c./i. v.	Erwachsene Patienten mit	365	Jahr 1	I	
(Remodulin [®])			1,10 mg – 4,39 mg	1.409,77 mg (7,05 Durchstechflaschen) ²	
	zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur		Jahr 2		
	Milderung der Krankheits- symptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III		4,39 mg – 4,68 mg	1.683,49 mg (8,42 Durchstechflaschen) ²	
Epoprostenol	Erwachsene Patienten zur	365	Jahr 1		
(Epoprostenol-Rotexmedica)	(Epoprostenol- Rotexmedica) zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbbare PAH und mit Bindegewebserkrankungen		2×1,5 mg (1×2 Durch- stechflaschen)	1.095 mg (730 Durchstechflaschen) ³	
assoziiert	assoziierte PAH) bei		Jahr 2		
	Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungs- fähigkeit		entspricht Jahr 1		

¹) Eine Behandlung mit Iloprost kommt nur bei den Patienten infrage, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Dosierung und Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels, der zweckmäßigen Vergleichstherapie Iloprost und der zusätzlich dargestellten parenteralen Prostanoide

²) Grundlage für die Berechnung bildet die in den Gutachten zur "Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan" bzw. "intravenös" angegebene Anzahl der Durchstechflaschen auf Basis der medizinischen Expertise.

³) Grundlage für die Berechnung bildet die Studie von Sitbon et al., die eine maximale Dosierung in Höhe von 16 ng/kg/min beschreibt. Über die Angaben in der Fachinformation hinausgehende Dosierungen aus der Fachliteratur werden auch im Gutachten zur "Therapie und Versorgung mit Epoprostenol" erwähnt (z. B. Sitbon et al. und Akagi et al.) und daher hier berücksichtigt.

Treprostinil und Epoprostenol wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [6-9]. Bei den Prostacyclin-Analoga Iloprost und Treprostinil sowie dem Prostacyclin Epoprostenol werden zusätzlich die von der Uniklinik Köln erstellten Gutachten zur Therapie und Versorgung in der Indikation der pulmonal arteriellen Hypertonie herangezogen, um den klinischen Alltag besser abbilden zu können [1-4]. Neben dem Gutachten wurde bei Epoprostenol für die Berechnung des Verbrauchs die Studie von Sitbon et al. verwendet [10]. Eine differenzierte Betrachtung des Verbrauches in Jahr 1 und Jahr 2 erfolgt sowohl bei Selexipag als auch bei den anderen Therapieoptionen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Selexipag (Uptravi®)

Die Behandlung mit Selexipag erfolgt initial im Rahmen einer individualisierten Dosistitration. Selexipag wird 2-mal täglich eingenommen, die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich 200 µg jeweils in einem Abstand von etwa 12 Stunden. Zu Behandlungsbeginn und zu jedem Titrationsschritt sollte die erste Dosis am Abend eingenommen werden. Im Anschluss an die Anfangsdosis wird die Dosis – üblicherweise in wöchentlichen Intervallen – um 200 µg je Anwendung gesteigert, bis die höchste individuell verträgliche Dosis erreicht ist. Die maximale Dosis gemäß Fachinformation beträgt 2-mal täglich 1.600 µg. Die Dosis sollte auf das vorherige Level reduziert werden, sofern eine Dosis erreicht wird, die nicht toleriert werden kann [6]. Die unterschiedlichen Phasen des Titrationsschemas zeigt folgende Abbildung:

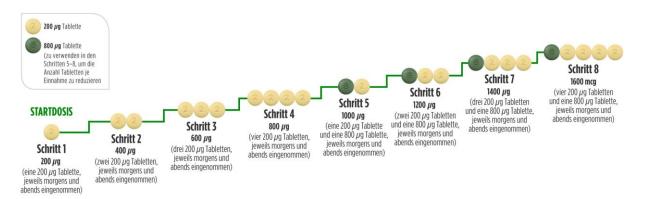


Abbildung 3-11: Titrationsschema (zu bewertendes Arzneimittel)

An die individualisierte Dosistitration, die maximal zwei Monate andauern kann, schließt sich eine Erhaltungsphase an, in der der jeweilige Patient die individualisierte Erhaltungsdosis erhält. Sie ist definiert als die während der Dosistitration höchste verträgliche Dosis und beträgt im Minimum 2-mal täglich 200 µg und im Maximum 2-mal täglich 1.600 µg [6]. Sofern sich im Zeitverlauf beim Patienten eine Unverträglichkeit gegenüber der Erhaltungsdosis entwickelt, kann zudem eine symptomatische Behandlung und/oder eine Dosisreduktion auf die nächstgeringere Dosis in Erwägung gezogen werden [6].

Die durchschnittlichen Jahresverbräuche für Jahr 1 (Annahme: 2 Monate Titration/10 Monate Erhaltung) und Jahr 2 (12 Monate Erhaltung), jeweils als Minimal- und Maximalverbrauch, zeigt Tabelle 3-14.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch (zu bewertendes Arzneimittel)

	Jahr 1: Titrations- und Erhaltungsphase			Jahr 2: Erha	altungsphase	
	Minimal	verbrauch	Maximal	verbrauch	Minimalverbrauch	Maximalverbrauch
	2 Monate Titration (56 Tage)	10 Monate Erhaltung (309 Tage)	2 Monate Titration (56 Tage)	10 Monate Erhaltung (309 Tage)	12 Monate Erhaltung (365 Tage)	
Anzahl der Tabletten à 200 µg	126		300¹		730	
Anzahl der Tabletten à 800 µg			60 ²			
Summe	126	618	360	618	730	730
Anzahl der Tabletten pro Jahr	7	44	9	78	730	730
Anzahl der Packungen pro Jahr	12	.,40	16	5,30	12,17	12,17

¹) Die Angabe schließt einen Verwurf in Höhe von 20 Filmtabletten mit ein. Der tatsächliche Verbrauch beträgt demnach 280 Filmtabletten.

Für das Jahr 1 ergibt sich ein minimaler Verbrauch von 744 Filmtabletten und insgesamt 12,4 Packungen pro Jahr. Der minimale Verbrauch resultiert aus der Annahme, dass 200 µg die höchste verträgliche Dosis darstellt. In diesem Fall erhalten Patienten 2-mal täglich 200 µg. Maximal eine Woche lang (Woche 2) wird eine Dosissteigerung ¹⁶ auf 2-mal 400 µg unternommen, bevor die Dosis anschließend wieder auf 2-mal 200 µg reduziert wird. Bei Patienten, bei denen die Titration zur Dosissteigerung nicht durch Nebenwirkungen, die auf dem Wirkmechanismus von Uptravi[®] beruhen, limitiert wurde, ist gemäß Fachinformation ein zweiter Versuch zur Dosissteigerung zulässig [6].

Liegt demgegenüber die höchste verträgliche Dosis eines Patienten bei 1.600 µg, ergibt sich als obere Grenze ein maximaler Tablettenverbrauch von 360 Filmtabletten in der Titrationsphase. Zusammen mit der Erhaltungsphase ergibt sich in Jahr 1 ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 978 Tabletten pro Patient. In Jahr 2 werden pro Patient insgesamt 730 Filmtabletten bzw. 12,17 Packungen verbraucht. Der wirkstoffbezogene

²) Die Angabe schließt einen Verwurf in Höhe von 4 Filmtabletten mit ein. Der tatsächliche Verbrauch beträgt demnach 56 Filmtabletten.

¹⁶ Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung. Treten innerhalb der Woche Nebenwirkungen auf, die nicht toleriert werden bzw. beherrscht werden können, ist eine Herabsetzung der Dosis folgerichtig schon vorher notwendig.

Verbrauch beläuft sich in Jahr 1 auf mindestens $148.800\,\mu\text{g}^{17}$ und maximal auf $1.089.600\,\mu\text{g}$. In Jahr 2 werden mindestens $146.000\,\mu\text{g}$ (= $2\times200\,\mu\text{g}\times365$ Tage) und maximal $1.168.000\,\mu\text{g}$ (= $2\times1.600\,\mu\text{g}\times365$ Tage) verbraucht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell optimierte Therapie

Inhalierte Prostanoide

Iloprost (Ventavis®)

Die Dosierung pro Einzelinhalation wird in der Fachinformation mit 2,5 µg bis 5 µg Iloprost ("am Mundstück des Verneblers freigesetzte Dosis" [7]) beschrieben. Wenn die Erstdosis in Höhe von 2,5 µg gut vertragen wird, ist die Dosis auf maximal 5 µg zu erhöhen. Verträgt der Patient die 5-µg-Dosis nicht, sollte die Dosis wieder auf 2,5 µg reduziert werden. Als Tagesdosis schreibt die Fachinformation je nach Bedarf und Verträglichkeit eine Spanne zwischen 6 und 9 Einzelinhalationsdosen vor. ¹⁸

Das gebrauchsfertige Ventavis 10 µg/ml Lösung wird mit einem geeigneten Inhalationsgerät, dem sogenannten Vernebler, verabreicht [7]. Sowohl aus der Fachinformation als auch aus dem Gutachten zur Therapie und Versorgung mit Iloprost inhalativ geht hervor, dass für jede Einzelinhalation der komplette Inhalt einer Ampulle mit 2 ml Ventavis Lösung unmittelbar in die Verneblerkammer gegeben werden muss. Im Vernebler gebliebene Lösungsreste sind zu verwerfen [1, 7]. Somit ergibt sich sowohl in Jahr 1 als auch in Jahr 2 ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von mindestens 21.900 µg (= 6 × 10 µg/ml × 365 Tage) und insgesamt 2.190 Einzelinhalationsdosen pro Jahr (= 6 × 365 Tage) und maximal 32.850 µg (= 9 × 10 µg/ml × 365 Tage) und insgesamt 3.285 Einzelinhalationsdosen pro Jahr (= 9 × 365 Tage).

Verhinderbare Kosten

Parenterale Prostanoide

Treprostinil (Remodulin®)

Das Gutachten der Uniklinik Köln zur "Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan bzw. intravenös in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie" beschreibt den Jahresdurchschnittsverbrauch sowohl für das Jahr 1 als auch für das Folgejahr. Es wird sowohl der Verbrauch laut Fachinformation als auch der Verbrauch auf Basis der medizinischen Expertise dargestellt. Da die Angaben der medizinischen Expertise im

¹⁷ Unter der Annahme, dass der Patient täglich 2-mal 200 μg erhält und 1 Woche lang ein Titrationsversuch auf 2-mal 400 μg unternommen wurde.

¹⁸ Gemäß der Fachinformation von Ventavis[®] 20 μg/ml Lösung für einen Vernebler darf "ausschließlich für Patienten, die mit einer Erhaltungsdosis von 5 Mikrogramm behandelt werden und bei denen es unter Ventavis[®] 10 Mikrogramm wiederholt zu verlängerten Inhalationszeiten kam, was zu einer unvollständigen Inhalation führen könnte, der Wechsel zu Ventavis[®] 20 Mikrogramm/ml in Betracht gezogen werden." Da dieser Wechsel jedoch nur für eine kleine Patientenpopulation infrage kommt, wird Ventavis[®] 20 Mikrogramm/ml in der vorliegenden standardisierten Kostenberechnung nicht betrachtet [11].

Gutachten die Erfahrungen des klinischen Alltags widerspiegeln, wurden diese Werte für die Kostenberechnung zugrunde gelegt. Die initiale Dosis in Jahr 1 in der ersten Therapiewoche liegt demnach bei 10 ng/KG/min, die kontinuierlich und gleichmäßig auf 40 ng/KG/min gesteigert wird. Die Dosierung wird somit in Abhängigkeit des Körpergewichts und der Infusionsgeschwindigkeit berechnet. Für das Körpergewicht wurde das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2013 in Höhe von 76,3 kg gewählt [5]. Pro Tag werden 1,10 mg bis 4,39 mg Treprostinil verbraucht. Auf eine Woche hochgerechnet ergibt sich für einen Patienten mit 76,3 kg eine wöchentliche Gesamtdosis von 7,69 mg bis 30,76 mg in der 53. Therapiewoche. Über das erste Behandlungsjahr summieren sich die verabreichten Mengen an Treprostinil laut den Experten des Uniklinikums Köln auf 1.409,77 mg, was bei einer Flaschengröße von 200 mg insgesamt einem Jahresdurchschnittsverbrauch von ca. 7,05 Durchstechflaschen entspricht [2, 3].

In Jahr 2 beginnt die Dosierung bei 40 ng/KG/min und wird bis zur 53. Therapiewoche kontinuierlich auf 42,6 ng/KG/min gesteigert. Pro Tag liegt der Verbrauch bei 4,39 mg bis 4,68 mg Treprostinil. Bezogen auf das Behandlungsjahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 1.683,49 mg und insgesamt ca. 8,42 Durchstechflaschen [2, 3].

Da bezüglich des Jahresdurchschnittsverbrauchs keine Unterschiede zwischen der subkutanen und intravenösen Darreichungsform von Treprostinil bestehen, wird in diesem Abschnitt auf eine differenzierte Betrachtung verzichtet [2, 3].

Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)

Gemäß Fachinformation liegt die mittlere tolerierte Höchstdosis von Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica) bei 8,6 ng/kg/min. Die Experten der Uniklinik Köln weisen aber mit Verweis auf Daten aus der Literatur auf zum Teil noch höhere Verbräuche im Versorgungsalltag hin [4]. Diese Aussage kann durch entsprechende Studien belegt werden. So verweisen Sitbon et al. auf eine initiale Dosierung von 1 ng/kg/min und eine kontinuierliche Dosissteigerung bis auf 16 ng/kg/min. Akagi et al. beschreiben demgegenüber eine mittlere Dosierung in Höhe von 107 ng/kg/min im Rahmen der Behandlung einer japanischen Patientenpopulation [10, 12]. Aufgrund der besseren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag wird auf die Angaben von Sitbon et al. zurückgegriffen und rechnerisch ein Verbrauch von 16 ng/kg/min angenommen. Zur Dosierung wurde auch hier das durchschnittliche Körpergewicht eines Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus 2013 gewählt [5]. Es ergibt sich eine tatsächlich verabreichte Wirkstoffmenge von 1,757952 mg.

Eine Durchstechflasche Epoprostenol-Rotexmedica enthält 1,5 mg Epoprostenol in Pulverform, die nach Rekonstitution umgehend infundiert werden sollte [4, 9]. Sofern ein tragbares Kaltbeutelsystem verwendet werden kann, ist die rekonstituierte Lösung innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen; ohne Kühlung beträgt die Anwendungsdauer maximal 12 Stunden. Es wird daher davon ausgegangen, dass im Versorgungsalltag pro Tag zwei Durchstechflaschen à 1,5 mg Epoprostenol benötigt werden. Daraus resultiert ein Jahres-

durchschnittsverbrauch in Höhe von $1.095 \,\mathrm{mg} \ (= 1,5 \,\mathrm{mg} \times 2 \times 365 \,\mathrm{Tage})$. Dies entspricht 730 Durchstechflaschen pro Jahr (identisch für Jahr 1 und Jahr 2).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro		
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selexipag (Uptravi®)	PZN: 11579227 (60 × 200 μg) ¹ , Packung (N2) mit 60 Filmtabletten à 200 μg – 1.600 μg AVP: 5.299,11 Euro	4.995,29 Euro		
	PZN: 11579233, Packung (N0 ²) mit 140 Filmtabletten à 200 µg AVP: 12.351,07 Euro	11.644,51 Euro		
Zweckmäßige Vergleichsthera	pie: patientenindividuell optimierte Therapie			
Iloprost (Ventavis®) ³	PZN: 03478825, Packung (N3) mit 300 × 2 ml Ampullen à 10 µg/ml Inhalationslösung AVP: 10.132,58 Euro ⁴	9.555,41 Euro		
Verhinderbare Kosten: parente	erale Prostanoide			
Treprostinil s.c./i.v. (Remodulin®)	PZN: 02328213, Packung (N1) mit 1 Durchstechflasche à 10 mg/ml 20 ml vial Infusionslösung AVP: 22.851,67 Euro	21.548,11 Euro		
Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)	PZN: 07781934 ⁵ , Packung mit 1 Durchstechflasche à 1,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel AVP: 160,07 Euro	139,43 Euro		

- Beispielhaft ist die PZN der Packung mit 60 × 200 µg dargestellt. Auf die Darstellung der PZN weiterer Wirkstärken wurde aufgrund der Preisgleichheit der Packungen verzichtet.
- ²) Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist die Titrationspackung mit 140 Filmtabletten kommerziell noch nicht verfügbar. Ein Antrag zur Feststellung neuer Messzahlen für neue Wirkstoffe oder neue Darreichungsformen wurde beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) gestellt und infolgedessen bewilligt. Die neuen Messzahlen treten am 01.07.2016 in Kraft, zeitgleich erfolgt auch die Markteinführung der Titrationspackung mit 140 Filmtabletten. Die Packungen mit 60 Filmtabletten sind mit dem Packungsgrößenkennzeichen N2 auszuweisen, während die Packung mit 140 Filmtabletten mit "N0" auszuweisen ist und zwischen N2 und N3 liegt.
- ³) Eine Behandlung mit Iloprost kommt nur bei den Patienten infrage, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt.
- ⁴) Gemäß der Fachinformation von Ventavis[®] 20 μg/ml Lösung für einen Vernebler darf "ausschließlich für Patienten, die mit einer Erhaltungsdosis von 5 Mikrogramm behandelt werden und bei denen es unter Ventavis[®] 10 μg wiederholt zu verlängerten Inhalationszeiten kam, was zu einer unvollständigen Inhalation führen könnte, der Wechsel zu Ventavis[®] 20 μg/ml in Betracht gezogen werden." Da dieser Wechsel jedoch nur für eine kleine Patientenpopulation infrage kommt, wird die Packung Ventavis[®] 20 μg/ml in der vorliegenden standardisierten Kostenberechnung nicht betrachtet [11].
- ⁵) Die Packung besitzt keine Normgröße, kann aber als Stückzahlverordnung abgegeben und erstattet werden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe mit Stand 15.03.2016 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsgeregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10% für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Handelsformen von Iloprost und den zusätzlich dargestellten parenteralen Prostanoiden Treprostinil und Epoprostenol berücksichtigt.

Für diese Darstellung werden nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die größte bzw. günstigste Packung, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Selexipag (Uptravi®)

Der von der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH festgelegte Listenpreis für Uptravi[®] zur Markteinführung beträgt 4.315,07 Euro. Der resultierende AVP ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ermittelt worden. Nach Berücksichtigung des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und ein Festzuschlag in Höhe von 8,51 Euro) sowie der Mehrwertsteuer (19 %) ergibt sich ein AVP in Höhe von 5.299,11 Euro.

Für die Titrationspackung mit 140 Filmtabletten à 200 µg beträgt der Listenpreis 10.068,49 Euro. Nach Anwendung der AMPreisV resultiert ein AVP in Höhe von 12.351,07 Euro.

Der Großhandelszuschlag fällt hier nicht an, da Selexipag direkt vom pharmazeutischen Unternehmer an die Apotheken geliefert wird. Der Ausschluss des Großhandels aus der Distributionskette gründet sich auf § 52b Abs. 2 AMG. Darin lautet es:

"Pharmazeutische Unternehmer müssen im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit eine bedarfsgerechte und kontinuierliche Belieferung vollversorgender Arzneimittelgroßhandlungen gewährleisten. [...] Satz 1 gilt nicht für Arzneimittel, die aus [...] rechtlichen oder tatsächlichen Gründen nicht über den Großhandel ausgeliefert werden können."

Die Ursache für den Ausschluss des Großhandels liegt in den Maßnahmen zur Implementation eines kontrollierten Distributionssystems begründet, die im Risk-Management-Plan und in den für die Mitgliedstaaten der Europäischen Union verpflichtenden "Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung" geregelt sind.

Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (302,05 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 4.995,29 Euro (= 5.299,11 Euro – 302,05 Euro – 1,77 Euro).

Es werden für jede Wirkstärke $200\,\mu g$, $400\,\mu g$, $600\,\mu g$, $800\,\mu g$, $1.000\,\mu g$, $1.200\,\mu g$, $1.400\,\mu g$ und $1.600\,\mu g$ jeweils Packungen mit 60 Filmtabletten eingeführt. Da es sich um ein Flat-Pricing handelt, wird auf die gesonderte Betrachtung jeder dieser Handelsformen verzichtet.

Bei der Titrationspackung mit 140 Filmtabletten à $200\,\mu g$ resultieren nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (704,79 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) tatsächliche Kosten zulasten der GKV in Höhe von 11.644,51 Euro (= 12.351,07 Euro -704,79 Euro -1,77 Euro).

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden die Preisinformationen der Packungen à 60 Filmtabletten zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell optimierte Therapie

Inhalierte Prostanoide

Iloprost (Ventavis®)

Der AVP für Iloprost (Ventavis[®]) in der $10-\mu g/ml$ -Handelsform beträgt 10.132,58 Euro (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (575,40 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten in Höhe von 9.555,41 Euro (= 10.132,58 Euro -575,40 Euro -1,77 Euro).

Verhinderbare Kosten

Parenterale Prostanoide

 $Treprostinil\ (Remodulin^{\mathbb{B}})$

Der AVP für Treprostinil (Remodulin[®]) in der Handelsform 10 mg/ml 20 ml vial Infusionslösung beläuft sich auf 22.851,67 Euro (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Subtraktion des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (1.301,79 Euro) und des Apothekenabschlags (1,77 Euro) resultieren Kosten in Höhe von 21.548,11 Euro (= 22.851,67 Euro – 1.301,79 Euro – 1,77 Euro).

Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)

Der Apothekenverkaufspreis von Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica) beträgt 160,07 Euro (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wie dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7,08 Euro) in Kombination mit § 130a Abs. 3b SGB V (11,79 Euro) sowie des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 Euro ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 139,43 Euro (= 160,07 Euro – 7,08 Euro – 11,79 Euro).

Tabelle 3-16 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und pro Jahr:

Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apotheken- abgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vor- geschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurch- schnittsver- brauch in Packungen (gerundet) ¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selexipag (Uptravi®)	Packung (N2) mit 60	4.995,29 Euro	Jahr 1: Titrations- u	nd Erhaltungsphase	
Filmtabletten à 200 μg – 1.600 μg AVP: 5.299,11 Euro			12,40 – 16,30	61.941,60 Euro – 81.423,23 Euro	
	AVP: 3.299,11 Euro		Jahr 2: Erhaltungsphase		
			12,17	60.776,03 Euro	
Zweckmäßige Vergleic	hstherapie: patientenindi	viduell optimierte T	Therapie		
Iloprost (Ventavis®) ²	Packung (N3) mit 300×2ml Ampullen à 10 µg/ml Inhala- tionslösung	9.555,41 Euro	Jahr 1		
			7,3 – 10,95	69.754,49 Euro – 104.631,74 Euro	
	AVP: 10.132,58 Euro		Jahr 2		
			entspricht Jahr 1		
Verhinderbare Kosten:	parenterale Prostanoide				
Treprostinil s.c./i.v.	Packung (N1) mit 1	21.548,11 Euro	Jahr 1		
(Remodulin®)	Durchstech-flasche à 10 mg/ml 20 ml vial		7,05 ³	151.914,18 Euro	
	Infusionslösung		Jahr 2		
	AVP: 22.851,67 Euro		8,42 ³	181.435,09 Euro	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apotheken- abgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vor- geschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurch- schnittsver- brauch in Packungen (gerundet) ¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Verhinderbare Kosten:	parenterale Prostanoide			
Epoprostenol	Packung mit 1	139,43 Euro	Jahr 1	
(Epoprostenol- Rotexmedica)	Durchstechflasche à 1,5 mg		730	101.783,90 Euro
Trockensubstanz mit Lösungsmittel AVP: 160,07 Euro			Jahr 2	
			entspricht Jahr 1	

- ¹) Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch tablettengenau, da es sich jeweils um Dauertherapien handelt.
- ²) Eine Behandlung mit Iloprost kommt nur bei den Patienten infrage, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt.
- ³) Grundlage für die Berechnung bildet die in den Gutachten zur "Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan" bzw. "intravenös" angegebene Anzahl der Durchstechflaschen auf Basis der medizinischen Expertise.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachoder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr		
Zu bewertendes Arz	zneimittel					
Selexipag	Langzeitbehandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen II	Jahr 1				
(Uptravi [®])	und III, als Kombinations-	Es fallen keine zusätz	lichen GKV-Leis	tungen an		
therapie bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder	Jahr 2					
	einem PDE-5-I unzureichend kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen	entspricht Jahr 1				
Zweckmäßige Verg	leichstherapie: patientenindividue	ll optimierte Therapie				
Iloprost R 1	Erwachsene Patienten mit	Jahr 1				
(Ventavis®) ¹	primärer pulmonaler Hyper- tonie im funktionellen	Medizinischer Sachbedarf				
	Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen	Venta-NEB- Inhalator	1	1		
	Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	Aufziehspritze	2.160^2	3.240^2		
		Stationäre Kosten				
		Stationärer Aufenthalt 2-12 Tage	1	1		
			Jahr 2			
		Medizinischer Sachbe	edarf			
		Aufziehspritze	2.190^3	3.285^3		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr		
Verhinderbare Kost	en: parenterale Prostanoide					
Treprostinil s. c. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit	Jahr 1				
(Remodum)	idiopathischer oder familiärer pulmonal arterieller Hyper-	Medizinischer Sachbe	edarf			
	tonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheits- symptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Accu-chek Pumpe	2	2		
		Accu-chek Ampullensystem	350	350		
		Accu-chek Flexlink- Gewebezugang	175	175		
		Linkassistent Setzhilfe	1	1		
		Aufziehspritze	350	350		
		-	Aufziehkanüle mit 0,2-µm-Filter	350	350	
		Stationäre Kosten				
	Aut	Stationärer Aufenthalt 2-12 Tage	1	1		
		Jahr 2				
		Medizinischer Sachbe	edarf			
		Accu-chek Ampullensystem	365	365		
		Accu-chek Flexlink Gewebezugang	183	183		
		Aufziehspritze	365	365		
		Aufziehkanüle mit 0,2-µm-Filter	365	365		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr		
Verhinderbare Kost	en: parenterale Prostanoide					
Treprostinil i. v.	Erwachsene Patienten mit	Jahr 1: Berechnung	mit externer Pu	mpe		
(Remodulin®) Externe Pumpe	idiopathischer oder familiärer pulmonal arterieller Hyper-	Medizinischer Sachbe	edarf			
Externe Fumpe	tonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheits-	Infusionspumpe CADD	2	2		
	symptome bei Patienten mit	Infusionskassette	350	350		
	New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Portnadel	50	50		
	(IVIIIA)-i uliktioliskiasse iii	Portspülung	400	400		
		Aufziehspritze	350	350		
		Aufziehkanüle	350	350		
		NaCl-Infusion	35	35		
		Intrapur 0,2 µm	350	350		
		Stationäre Kosten				
		Stationärer Aufenthalt 2-12 Tage	1	1		
		Behandlung von Sepsis	1	1		
		Häusliche Pflege				
		Patientenschulung	10	10		
		Jahr 2: Berechnung mit externer Pumpe				
		Medizinischer Sachbedarf				
		Infusionskassette	365	365		
		Portnadel	52	52		
		Portspülung	416	416		
		Aufziehspritze	365	365		
		Aufziehkanüle	365	365		
		NaCl-Infusion	35	35		
		Intrapur 0,2 μm	365	365		
		Stationäre Kosten	1	1		
		Behandlung von Sepsis	1	1		
		Häusliche Pflege				
		Patientenschulung	10	10		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	
Verhinderbare Kost	en: parenterale Prostanoide				
Treprostinil i. v.	Erwachsene Patienten mit	Jahr 1: Berechnung	mit implantierba	arer Pumpe	
(Remodulin®) idiopathischer oder familiärer pulmonal arterieller Hyper-	Medizinischer Sachbe	edarf			
Pumpe	tonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur	Implantierbare Pumpe	1	1	
	Milderung der Krankheits- symptome bei Patienten mit	Stationäre Kosten			
New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III	Stationärer Aufenthalt 4-26 Tage	1	1		
		Jahr 2: Berechnung mit implantierbarer Pumpe			
		keine	0	0	
Epoprostenol	Erwachsene Patienten zur zur	Jahr 1			
(Epoprostenol- Rotexmedica)	Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH)	Medizinischer Sachbedarf			
,	(idiopathische oder vererbbare PAH und mit Bindegewebs-	Infusionspumpe CADD	2	2	
	erkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit	Infusionskassette	359	359	
	Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur	Portnadel	50	50	
	Verbesserung der körperlichen	Spülung	400	400	
	Belastungsfähigkeit	Aufziehspritze	359	359	
		Aufziehkanüle	359	359	
		NaCl-Infusion	35	35	
		Stationäre Kosten			
		Stationärer Aufenthalt 2-12 Tage	1	1	
		Behandlung von Sepsis	1	1	
		Häusliche Pflege			
		Patientenschulung	10	10	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Epoprostenol	Erwachsene Patienten zur zur	Jahr 2		
(Epoprostenol- Rotexmedica)	Rotexmedica) arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbbare	Medizinischer Sachbedarf		
,		Infusionskassette	365	365
	PAH und mit Bindegewebs- erkrankungen assoziierte	Portnadel	52	52
	PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO	Portspülung	416	416
	Funktionsklasse III – IV zur	Aufziehspritze	365	365
	Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit	Aufziehkanüle	365	365
	Detastangsraingkeit	NaCl-Infusion	35	35
		Stationäre Kosten		
		Behandlung von Sepsis	1	1
		Häusliche Pflege		
		Patientenschulung	10	10

Eine Behandlung mit Iloprost kommt nur bei den Patienten infrage, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Feststellung, inwieweit zusätzliche Leistungen zulasten der GKV notwendig sind, wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei Iloprost und den zusätzlich dargestellten parenteralen Prostanoiden Treprostinil und Epoprostenol die Fachinformationen geprüft [6-9]. Für die Prostanoide werden jeweils die Gutachten zur "Therapie und Versorgung in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie" der Uniklinik Köln [1-4] hinzugezogen und gegebenenfalls aktualisiert. ¹⁹ Laut G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unter Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

²) Die Aufziehspritzen werden für 360 Tage angesetzt, weil die Arzneimittelkosten und Kosten für medizinischen Bedarf für 5 Tage durch die entsprechende DRG abgedeckt sind (= $6 \times 360 = 2.160$ bzw. = $9 \times 360 = 3.240$).

³⁾ Berechnung mit 365 Tagen in Jahr 2 (= $6 \times 365 = 2.190$ bzw. = $9 \times 365 = 3.285$)

¹⁹ Die Angaben zu den Kosten für den stationären Aufenthalt und die Sepsisbehandlung wurden jeweils mithilfe des Webgroupers der Universität Münster aktualisiert (aktueller Basisfallwert 2016: 3.311,98 Euro) [13]. Die Kosten für medizinischen Sachbedarf und die Patientenschulung wurden mit Ausnahme der Kosten für den VENTA-Neb-Inhalator jeweils den Gutachten der Uniklinik Köln entnommen.

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Zu bewertendes Arzneimittel: Selexipag (Uptravi®)

Die Fachinformation von Selexipag empfiehlt beim Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen einer Hyperthyreose regelmäßige Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion. Hintergrund ist, dass im Rahmen einer Behandlung mit Uptravi[®] und anderen Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten bei einigen Patienten eine Schilddrüsenüberfunktion beobachtet wurde. Die im Einzelfall durchzuführenden Schilddrüsenfunktionstests stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne der G-BA-Modulvorlage dar, weil sie lediglich bei Patienten mit vorliegenden Symptomen einer Hyperthyreose – und damit nicht bei der gesamten Zielpopulation – Anwendung finden können. Sowohl die Anzahl der betroffenen Patienten als auch die Häufigkeit dieser Untersuchungen lassen sich mit den Angaben in der Fachinformation nicht quantifizieren [6].

Darüber hinaus ist laut Fachinformation Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Nierenfunktionsstörungen geboten. Diese Patienten benötigen eine besondere Überwachung der Organfunktionen. Da hier lediglich eine Subpopulation betroffen ist – Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung und mit schwerer Nierenfunktionsstörung – und diese nicht mithilfe der Fachinformation quantifizierbar ist, wird auf die Ansetzung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen verzichtet [6]. Alle weiteren Leistungen in der Fachinformation stellen keine zusätzlichen Kosten zulasten der GKV im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell optimierte Therapie

Inhalierte Prostanoide

Iloprost (Ventavis®)

Im Rahmen der Behandlung mit Iloprost entsteht nach dem Gutachten der Uniklinik Köln medizinischer Sachbedarf. Zum einen wird zur Verabreichung von Iloprost ein gemäß Fachinformation "tragbarer, batteriebetriebener Ultraschall-Vernebler" [7], der sogenannte "Venta-Neb" benötigt. Er stellt laut Experten der Uniklinik Köln den günstigsten auf dem Markt erhältlichen Inhalator dar und wurde daher für die Kostenkalkulation verwendet. Darüber hinaus ist die Nutzung einer Aufziehspritze notwendig. Da sie bei jeder

Verabreichung erforderlich ist, wird sie für 360 Tage²⁰ angesetzt (= 6 bis 9×360 Tage). Somit ergeben sich 2.160 bis 3.240 Leistungen pro Patient und Jahr [1].

Für den Behandlungsbeginn ist des Weiteren ein stationärer Aufenthalt unter genauer ärztlicher Aufsicht zur Überwachung der Vitalparameter indiziert. Daher entstehen zusätzliche Leistungen im Rahmen eines stationären Aufenthalts zwischen 2 und 12 Tagen. Zur Eindosierung von Iloprost unter Berücksichtigung der Sicherheitsvorschriften sowie der Einführung und Schulung des Patienten in der Befüllung und dem Gebrauch des Inhalators wird die "DRG F75D – Andere Krankheiten des Kreislaufsystems ohne äußerst schwere CC" angesetzt [1].

In den Folgejahren entfällt der stationäre Aufenthalt. Es entstehen aber weiterhin Kosten für die Aufziehspritze für insgesamt 2.190 bis 3.285 Behandlungen (= 6 bis 9×365 Tage) [1].

Verhinderbare Kosten

Parenterale Prostanoide

Treprostinil subkutan (Remodulin®)

Folgt man den Angaben im Gutachten zur "Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie" entstehen zusätzliche Kosten in Form medizinischen Sachbedarfs und eines stationären Aufenthalts zur Therapieinitiierung [2].

Die Verabreichung des subkutanen Treprostinils erfolgt über einen subkutanen Katheter sowie über eine externe Medikamentenpumpe. Um mögliche Unterbrechungen zu vermeiden, muss zudem eine Reservepumpe angeschafft werden. Es entstehen medizinische Sachkosten für kompatible Pumpenampullen, Luer-Lock-Schlauchsysteme und Zugangsnadeln sowie ein Bedarf an sterilen Pumpenbefüllungen inklusive eines 0,2-µm-Filters. Um entzündliche Reaktionen der Haut zu vermeiden, wird der Applikationsschlauch mit der Spritze alle drei Tage ausgetauscht. Zusätzlich werden alle 6 bis 8 Wochen die Einstichstellen gewechselt [2].

Die Einstellung der subkutanen Infusionsrate bedarf einer Überwachung des systemischen Blutdrucks, der Herzfrequenz sowie möglicher Nebenwirkungen und Komplikationen. Daher gilt ein stationärer Aufenthalt zur Eindosierung von Treprostinil als medizinisch indiziert. Es entstehen Kosten für einen stationären Aufenthalt von 2 bis 12 Tagen. Zur Kostenkalkulation wurde die DRG F75D zugrunde gelegt [2].

Kosten für sterile Handschuhe, Abdecktücher sowie für ein Kodan-Spray zur sterilen Zubereitung sind nicht separat abrechenbar und werden daher nicht gesondert beziffert [2].

²⁰ Arzneimittelkosten und Kosten für medizinischen Bedarf werden für 5 Tage durch die DRG abgedeckt. Daher wird die Leistung hier nur für 360 Tage angesetzt.

Gemäß § 6 Abs. 2 KHEntG für 2015 kann das Treprostinil als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode abgerechnet werden. Die Höhe der Vergütung wird zwischen den Verhandlungspartnern unterschiedlich geregelt. Die Kosten werden daher im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung nicht betrachtet [2].

In den Folgejahren entsteht weiterhin medizinischer Sachbedarf in Form des Accu-chek-Ampullensystems, des Accu-chek-Flexlink-Gewebezugangs sowie für Aufziehspritzen und Aufziehkanülen [2].

Treprostinil intravenös (Remodulin®) – externe Pumpe

Wird Treprostinil intravenös verabreicht, entstehen gemäß Gutachten zur "Therapie und Versorgung mit Treprostinil intravenös in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie" zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form medizinischen Sachbedarfs, eines stationären Aufenthalts zur Therapieinitiierung und notwendiger Patientenschulungen [3].

Treprostinil kann entweder über eine externe oder eine implantierbare Medikamentenpumpe eingesetzt werden. Je nachdem, welche Pumpe gewählt wird, entstehen unterschiedlich hohe Kosten für den medizinischen Sachbedarf [3].

Die notwendigen Leistungen im Rahmen des medizinischen Sachbedarfs im ersten Jahr setzen sich aus den Kosten für die Infusionspumpen, die Infusionskassetten, Portnadeln, Portspülungen, Aufziehspritzen, Aufziehkanülen, NaCl-Infusionen zur Verdünnung des Arzneimittelkonzentrats sowie für die Intrapur-0,2-µm-Filter zusammen. Zur Therapie-initiierung wurde ein stationärer Aufenthalt von 2 bis 12 Tagen angenommen und die entsprechende DRG F75D kalkuliert. Da katheterassoziierte Bakteriämien oder eine Sepsis eine gefürchtete Komplikation darstellen, die bei etwa 1,1 Fällen pro 1.000 Behandlungstage auftreten können, wird für 40% der Fälle eine Behandlung aufgrund einer Sepsis angesetzt und eine entsprechende DRG kalkuliert [3].

Darüber hinaus wird 10-mal pro Patient und Jahr eine Patientenschulung zur Anwendung und Pflege des Katheters angesetzt. Dieses wird in der Regel durch den Einsatz häuslicher Krankenpflege sichergestellt [3].

In den Folgejahren entfallen die Kosten für den stationären Aufenthalt und die Infusionspumpe [3].

 $Treprostinil\ intraven\"{o}s\ (Remodulin^{@})-implantierbare\ Pumpe$

Treprostinil kann auch über eine implantierbare Pumpe verabreicht werden. Zugelassen ist die sogenannte implantierbare LENUSpro[®]-Pumpe. Der Vorteil besteht in einem gesteigerten Patientenkomfort, da die Befüllung nur einmal im Monat notwendig ist. Folglich entstehen Kosten für den medizinischen Sachbedarf in Höhe von 11.000 Euro und für einen initialen stationären Aufenthalt in Höhe von 6.966,47 Euro. Im zweiten Jahr fallen keine Kosten an [3].

Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica)

Ähnlich wie bei Treprostinil entstehen auch bei Epoprostenol zusätzliche Leistungen in Form medizinischen Sachbedarfs, eines stationären Aufenthalts, einer Behandlung aufgrund von Sepsis sowie für die häusliche Pflege [4].

Die Kosten für den medizinischen Sachbedarf resultieren aus der Notwendigkeit der Infusionspumpen, der Infusionskassetten, der Portnadeln, der Spülungen, der Aufziehspritzen, der Aufziehkanüle sowie der NaCl-Infusionen. Auch Epoprostenol darf nur unter strenger Überwachung und durch einen erfahrenen Arzt verabreicht werden. Zur Therapieinitiierung werden daher ebenfalls ein stationärer Aufenthalt und eine entsprechende DRG kalkuliert. Eine behandlungsbedürftige Sepsis kann bei etwa 10% der Patienten auftreten und wird von entsprechenden Ressourcenverbräuchen begleitet. Zur Anwendung und Pflege des Katheters wird – wie zuvor bei Treprostinil intravenös – 10-mal pro Patient und Jahr eine Patientenschulung angesetzt [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arznein	mittel		
Selexipag (Uptravi®)			
Jahr 1			
Es fallen keine zusätzlich	chen GKV-Leistungen an.		
Jahr 2			
Es fallen keine zusätzlich	chen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleich	hstherapie: patientenindividue	ll optimierte Therapie	
Iloprost (Ventavis®)			
Jahr 1			
Venta-NEB-Inhalator	1.120,56 Euro [^]	1	1.120,56 Euro
Aufziehspritze	0,03 Euro	2.160 – 3.240	64,80 – 97,20 Euro
Stationärer Aufenthalt	2.556,85 Euro	1	2.556,85 Euro
Summe			3.742,21 – 3.774,61 Euro
Jahr 2			
Aufziehspritze	0,03 Euro	2.190 – 3.285	65,70 – 98,55 Euro
Summe			65,70 – 98,55 Euro
Verhinderbare Kosten:	parenterale Prostanoide		
Treprostinil subkutan	(Remodulin®)		
Jahr 1			
Accu-chek Pumpe	3.660,00 Euro	2	7.320,00 Euro
Accu-chek Ampullensystem	2,86 Euro	350	1.001,00 Euro
Accu-chek Flexlink- Gewebezugang	9,32 Euro	175	1.631,00 Euro
Linkassistent Setzhilfe	36,09 Euro	1	36,09 Euro
Aufziehspritze	0,03 Euro	350	10,50 Euro
Aufziehkanüle mit 0,2-µm-Filter	0,72 Euro	350	252,00 Euro
Stationärer Aufenthalt	2.556,85 Euro	1	2.556,85 Euro
Summe			12.807,44 Euro

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro				
Treprostinil subkutan (Remodulin®)							
Jahr 2							
Accu-chek Ampullensystem	2,86 Euro	365	1.043,90 Euro				
Accu-chek Flexlink- Gewebezugang	9,32 Euro	183	1.705,56 Euro				
Aufziehspritze	0,03 Euro	365	10,95 Euro				
Aufziehkanüle mit 0,2-µm-Filter	0,72 Euro	365	262,80 Euro				
Summe			3.023,21 Euro				
Treprostinil intraveno	s (Remodulin®) – externe Pu	ımpe					
Jahr 1							
Infusionspumpe	6.035,65 Euro	2	12.071,30 Euro				
Infusionskassette	45,68 Euro	350	15.988,00 Euro				
Portnadel	11,25 Euro	50	562,50 Euro				
Portspülung	2,56 Euro	400	1.024,00 Euro				
Aufziehspritze	0,05 Euro	350	17,50 Euro				
Aufziehkanüle	0,70 Euro	350	245,00 Euro				
NaCl-Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro				
Intrapur 0,2 µm	18,49 Euro	350	6.471,50 Euro				
Stationärer Aufenthalt	2.556,85 Euro	1	2.556,85 Euro				
Sepsisbehandlung	1.489,07 Euro	1	1.489,07 Euro				
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro				
Summe			40.611,07 Euro				
Jahr 2							
Infusionskassette	45,68 Euro	365	16.673,20 Euro				
Portnadel	11,25 Euro	52	585,00 Euro				
Portspülung	2,56 Euro	416	1.064,96 Euro				
Aufziehspritze	0,05 Euro	365	18,25 Euro				
Aufziehkanüle	0,70 Euro	365	255,50 Euro				
NaCl-Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro				
Intrapur 0,2 µm	18,49 Euro	365	6.748,85 Euro				
Sepsisbehandlung	1.489,07 Euro	1	1.489,07 Euro				
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro				
Summe			27.020,18 Euro				

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro				
Verhinderbare Kosten: 1	Verhinderbare Kosten: parenterale Prostanoide						
Treprostinil intravenö	s (Remodulin [®]) – implantier	bare Pumpe					
Jahr 1							
Implantierbare Pumpe	11.000,00 Euro	1	11.000,00 Euro				
Stationärer Aufenthalt	7.233,36 Euro	1	7.233,36 Euro				
Summe			18.233,36 Euro				
Jahr 2							
keine	0 Euro	0	0 Euro				
Summe			0 Euro				
Epoprostenol (Epopro	stenol-Rotexmedica)						
Jahr 1							
Infusionspumpe	6.035,65 Euro	2	12.071,30 Euro				
Infusionskassette	45,68 Euro	359	16.399,12 Euro				
Portnadel	11,25 Euro	50	562,50 Euro				
Spülung	2,56 Euro	400	1.024,00 Euro				
Aufziehspritze	0,05 Euro	359	17,95 Euro				
Aufziehkanüle	0,70 Euro	359	251,30 Euro				
NaCl-Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro				
Stationärer Aufenthalt	2.556,85 Euro	1	2.556,85 Euro				
Sepsisbehandlung	372,27 Euro	1	372,27 Euro				
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro				
Summe			33.440,64 Euro				
Jahr 2							
Infusionskassette	45,68 Euro	365	16.673,20 Euro				
Portnadel	11,25 Euro	52	585,00 Euro				
Spülung	2,56 Euro	416	1.064,96 Euro				
Aufziehspritze	0,05 Euro	365	18,25 Euro				
Aufziehkanüle	0,70 Euro	365	255,50 Euro				
NaCl-Infusion	2,29 Euro	35	80,15 Euro				
Sepsisbehandlung	372,27 Euro	1	372,27 Euro				
Patientenschulung	10,52 Euro	10	105,20 Euro				
Summe 19.154							
1) Quelle: medizinfucl	ns.de [Stand: 07.12.2015]						

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die jeweils zusätzlichen Leistungen für die Prostanoide wurden auf Basis der jeweiligen Gutachten der Uniklinik Köln ermittelt. Die stationären Kosten wurden mithilfe des Webgroupers der Universität Münster aktualisiert (Stand: 16.03.2016). Die entsprechenden Preise wurden über die Lauer-Taxe, den Webgrouper der Universität Münster oder über medizinfuchs.de ermittelt [1-4, 13].

Zur Bestimmung der stationären Kosten für die Prostanoide wurden folgende Operationenund Prozedurenschlüssel verwendet:

Stationäre Kosten von Iloprost (Ventavis®) und Treprostinil subkutan (Remodulin®):

• OPS-Code 8-930 "Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarteriendruckes und des zentralen Venendruckes"

Stationäre Kosten von Treprostinil intravenös (Remodulin®) und Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica®)

- OPS-Code 8-930 "Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarteriendruckes und des zentralen Venendruckes"
- OPS-Code 8-831.0: "Legen und Wechsel eines Katheters in zentralvenöse Gefäße"OPS-Code 5-399.5: "Andere Operationen an Blutgefäßen: Implantation und Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie)"

Stationäre Kosten für Treprostinil intravenös (implantierbare Pumpe)

- OPS-Code 8-831.0: "Legen und Wechsel eines Katheters in zentralvenöse Gefäße"
- OPS-Code 8-930 "Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarteriendruckes und des zentralen Venendruckes"
- OPS-Code 5-399.b2: "Medikamentenpumpe" (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie): Medikamentenpumpe mit integrierter elektronischer Okklusionsüberwachung

Kosten einer Sepsisbehandlung für Treprostinil intravenös (Remodulin®) und Epoprostenol (Epoprostenol-Rotexmedica®)

• OPS-Code 8-931.0: "Monitoring von Atmung, Herz- und Kreislauf mit Messung des zentralen Venendruckes: Ohne kontinuierliche reflektionsspektrometrische Messung der zentralenvenösen Sauerstoffsättigung"

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
Zu bewertendes Ar	zneimittel				
Selexipag Langzeitbehandlung der (Uptravi®) PAH der WHO-/NYHA-		Jahr 1			
	Klassen II und III, als Kombinationstherapie	Es fallen keine zusätzlic	chen GKV-Leistung	gen an.	
	bei erwachsenen	Jahr 2			
	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		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Verg	gleichstherapie: patientenind	ividuell optimierte Thera	pie		
Iloprost	Erwachsene Patienten	Jahr 1			
(Ventavis®) ¹	mit primärer pulmonaler Hypertonie im funk- tionellen Schweregrad NYHA III zur	Venta-NEB-Inhalator Aufziehspritze Stationärer Aufenthalt	3.742,21 Euro – 3.774,61 Euro	2.417.468 Euro – 36.141.891 Euro	
	Verbesserung der	Jahr 2			
	körperlichen Leistungs- fähigkeit und der Symptomatik	Aufziehspritze	65,70 Euro – 98,55 Euro	42.442 Euro – 943.616 Euro	
Verhinderbare Kos	ten: parenterale Prostanoide				
Treprostinil s. c.	Erwachsene Patienten	Jahr 1			
(Remodulin [®])	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	Pumpe Ampullensystem Gewebezugang Setzhilfe Aufziehspritze Aufziehkanüle Stationärer Aufenthalt	12.807,44 Euro	8.273.606 Euro – 122.631.238 Euro	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Verhinderbare Kos	ten: parenterale Prostanoide			
Treprostinil s. c.	Erwachsene Patienten	Jahr 2		
(Remodulin [®])	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	Ampullensystem Gewebezugang Aufziehspritze Aufziehkanüle	3.023,21 Euro	1.952.994 Euro – 28.947.236 Euro
Treprostinil i. v.	Erwachsene Patienten	Jahr 1		
(Remodulin®) Externe Pumpe	mit idiopathischer oder	Infusionspumpe Infusionskassette Portnadel Portspülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl-Infusion Intrapur 0,2 µm Stationärer Aufenthalt Sepsisbehandlung Patientenschulung	40.611,07 Euro	26.234.751 Euro– 388.850.995 Euro
		Jahr 2	_	
		Infusionskassette Portnadel Portspülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl-Infusion Intrapur 0,2 µm Sepsisbehandlung Patientenschulung	27.020,18 Euro	17.455.036 Euro– 258.718.224 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Verhinderbare Kos	ten: parenterale Prostanoide			
(Remodulin®) m Implantierbare fa Pumpe (I	Erwachsene Patienten mit idiopathischer oder familiärer pulmonal- arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur	Jahr 1 Implantierbare Pumpe Stationärer Aufenthalt	18.233,36 Euro	11.778.751 Euro– 174.584.422 Euro
	Milderung der Krank- heitssymptome bei	Jahr 2		
Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktions- klasse III	keine	0 Euro	0 Euro	
Epoprostenol	Erwachsene Patienten	Jahr 1		
(Epoprostenol-Rotexmedica)	Epoprostenol- zur zur Behandlung	Infusionspumpe Infusionskassette Portnadel Spülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl-Infusion Stationärer Aufenthalt Sepsisbehandlung Patientenschulung	33.440,64 Euro	21.602.653 Euro– 320.194.128 Euro
	fähigkeit	Jahr 2		
		Infusionskassette Portnadel Spülung Aufziehspritze Aufziehkanüle NaCl-Infusion Sepsisbehandlung Patientenschulung	19.154,53 Euro	12.373.826 Euro– 183.404.625 Euro

¹) Eine Behandlung mit Iloprost kommt nur bei den Patienten infrage, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten:

Tabelle 3-20: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzne	imittel			
Selexipag (Uptravi®)	Langzeitbehandlung	Jahr 1: Titrations- und	Erhaltungsphase	
	der PAH der WHO-/ NYHA-Klassen II und III, als	61.941,60 Euro - 81.423,23 Euro	0 Euro	61.941,60 Euro – 81.423,23 Euro
	Kombinationstherapie	Jahr 2: Erhaltungsphase	2	
	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	60.776,03 Euro	0 Euro	60.776,03 Euro
Zweckmäßige Vergleich	chstherapie: patientenind	ividuell optimierte Thera	pie	
Iloprost (Ventavis®) ¹	Erwachsene Patienten	Jahr 1		
	mit primärer pulmonaler Hypertonie im funk-	68.798,95 Euro – 103.198,43 Euro ²	3.742,21 Euro – 3.774,61 Euro	72.541,16 Euro – 106.973,04 Euro
	tionellen Schwere- grad NYHA III zur	Jahr 2		
	Verbesserung der körperlichen Leis- tungsfähigkeit und der Symptomatik	69.754,49 Euro - 104.631,74 Euro	65,70 Euro – 98,55 Euro	69.820,19 Euro – 104.730,29 Euro
Verhinderbare Kosten:	parenterale Prostanoide			
Treprostinil s. c.	Erwachsene Patienten	Jahr 1		
(Remodulin®)	mit idiopathischer oder familiärer	151.914,18 Euro	12.807,44 Euro	164.721,62 Euro
Hypertonie (PA zur Verbesserun Belastbarkeit un Milderung der K heitssymptome I Patienten mit No York Heart Asso ciation (NYHA)	pulmonal-arterieller	Jahr 2		
	zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krank- heitssymptome bei Patienten mit New York Heart Asso- ciation (NYHA)- Funktionsklasse III	181.435,09 Euro	3.023,21 Euro	184.458,30 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Verhinderbare Kosten:	parenterale Prostanoide			
Treprostinil i. v.	Erwachsene Patienten	Jahr 1		
(Remodulin®) Externe Pumpe	mit idiopathischer oder familiärer	151.914,18 Euro	40.611,07 Euro	192.525,25 Euro
Externe i umpe	pulmonal-arterieller	Jahr 2		
Belastbarkeit und Milderung der K heitssymptome b Patienten mit Ne York Heart Asso ciation (NYHA)-	rypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krank- heitssymptome bei Patienten mit New York Heart Asso- ciation (NYHA)- Funktionsklasse III	181.435,09 Euro	27.020,18 Euro	208.455,27 Euro
Treprostinil i. v.	Erwachsene Patienten	Jahr 1		
(Remodulin [®]) Implantierbare	mit idiopathischer oder familiärer	151.914,18 Euro	18.233,36 Euro	170.147,54 Euro
Pumpe	pulmonal-arterieller	Jahr 2		
	Pumpe Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krank- heitssymptome bei Patienten mit New York Heart Asso- ciation (NYHA)- Funktionsklasse III	181.435,09 Euro	0 Euro	181.435,09 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Verhinderbare Kosten:	parenterale Prostanoide			
Epoprostenol	Erwachsene Patienten	Jahr 1		
(Epoprostenol- Rotexmedica)	zur zur Behandlung pulmonaler arterielle	100.110,74 Euro ³	33.440,64 Euro	133.551,38 Euro
,	Hypertonie (PAH)	Jahr 2		
	(idiopathische oder vererbbare PAH und mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit	101.783,90 Euro	19.154,53 Euro	120.938,43 Euro

¹) Eine Behandlung mit Iloprost kommt nur bei den Patienten infrage, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

²) Die Berechnung erfolgt im ersten Jahr für 360 Behandlungstage, da die Arzneimittelkosten für 5 Tage durch die DRG abgedeckt sind.

³) Die Berechnung erfolgt im ersten Jahr für 359 Behandlungstage, da die Arzneimittelkosten für 6 Tage durch die DRG abgedeckt sind.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^{a,1}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selexipag (Uptravi®)	Langzeitbehandlung der PAH	Jahr 1: Titrations- un	nd Erhaltungsphase
	der WHO-/NYHA-Klassen II und III, als Kombinations- therapie bei erwachsenen	61.941,60 Euro – 81.423,23 Euro	39.890.390 Euro – 779.627.427 Euro
	Patienten, deren Erkrankung	Jahr 2: Erhaltungsph	nase
mit einem ERA und/oder einem PDE-5-I unzureichen kontrolliert ist, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nich infrage kommen		60.776,03 Euro	39.139.763 Euro – 581.930.487 Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie	: patientenindividuell optimierte	Гherapie	
Iloprost (Ventavis®) ²	Erwachsene Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur	Jahr 1	
		72.541,16 Euro - 106.973,04 Euro	46.716.507 Euro – 1.024.266.858 Euro
Verbesserung lichen Leistung	Verbesserung der körper-	Jahr 2	
	lichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik	69.820,19 Euro - 104.730,29 Euro	44.964.202 Euro – 1.002.792.527 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^{a,1}
Verhinderbare Kosten: parenteral	e Prostanoide		
Treprostinil s. c. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit	Jahr 1	
	idiopathischer oder familiärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur	164.721,62 Euro	106.080.723 Euro – 1.577.209.512 Euro
	Verbesserung der Belastbar-	Jahr 2	
	keit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)- Funktionskl. III	184.458,30 Euro	118.791.145 Euro – 1.766.188.223 Euro
Treprostinil i. v. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit	Jahr 1	
Externe Pumpe	idiopathischer oder familiärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur	192.525,25 Euro	123.986.261 Euro – 1.843.429.269 Euro
	Verbesserung der Belastbar-	Jahr 2	
	keit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)- Funktionsklasse III	208.455,27 Euro	134.245.194 Euro – 1.995.959.210 Euro
Treprostinil i. v. (Remodulin®)	Erwachsene Patienten mit	Jahr 1	
Implantierbare Pumpe	idiopathischer oder familiärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur	170.147,54 Euro	109.575.016 Euro – 1.629.162.696 Euro
	Verbesserung der Belastbar-	Jahr 2	
	keit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association (NYHA)- Funktionsklasse III	181.435,09 Euro	116.844.198 Euro – 1.737.240.987 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^{a,1}
Verhinderbare Kosten: parenterale	e Prostanoide		
Epoprostenol	Erwachsene Patienten zur zur	Jahr 1	
(Epoprostenol-Rotexmedica)	Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbbare PAH und mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit	133.551,38 Euro	86.007.089 Euro – 1.278.754.464 Euro
		Jahr 2	
		120.938,43 Euro	77.884.349 Euro – 1.157.985.467 Euro

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

- Die Jahrestherapiekosten insgesamt werden im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung bezogen auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selexipag (644 bis 9.575 Patienten) ausgewiesen. Dies entspricht nicht den *tatsächlich* entstehenden Kosten, da die dargestellten Therapieoptionen für unterschiedliche WHO-/NYHA-Klassen zugelassen sind.
- ²) Eine Behandlung mit Iloprost kommt nur bei den Patienten infrage, bei denen aufgrund des Erkrankungszustandes des Patienten der Nutzen einer Behandlung mit Iloprost deren Risiko überwiegt

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prognose der Versorgungsanteile

Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, besteht in der PAH ein großer, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit zuvor weniger stark ausgeprägter Symptomatik (d. h. in WHO-/NYHA-Klasse II oder III), bei denen trotz stabiler Therapie mit ERA und PDE-5-I eine weitere Therapieeskalation notwendig ist.

Entsprechend einer Auswertung der IMS[®] LRx-Datenbank wurden im Jahr 2014 insgesamt 1.503 Patienten²¹ mit einer Zweifachkombination aus ERA und PDE-5-I/sGCS behandelt [14]. Auch wenn der Schweregrad der PAH bzw. sonstige Parameter zur Ermittlung der Notwendigkeit einer weiteren Therapieeskalation in der IMS[®] LRx-Datenbank nicht vorliegen, wird dennoch davon ausgegangen, dass der Großteil der Patienten mit einer Zweifachtherapie aus ERA und PDE-5-I/sGCS grundsätzlich für eine frühe zusätzliche Kombination mit einem weiteren Kombinationspartner infrage kommen. Actelion erwartet, dass 3 Jahre nach Markteinführung etwa 80 % der Patienten dieser Patientengruppe zusätzlich mit Selexipag behandelt werden. Ausgehend von den IMS[®] LRx-Zahlen würde dies einer absoluten Zahl von etwa 1.200 Patienten entsprechen, die in 3 Jahren mit Selexipag behandelt werden.

Bei der Prognose der Versorgungsanteile handelt es sich um eine konservative Schätzung, die aufgrund der Änderungen in der aktuellen europäischen Leitlinie [15] auch höher ausfallen könnte.

Einfluss auf die Versorgungsanteile

In der Fachinformation von Uptravi[®] [6] sind folgende Kontraindikationen genannt:

- 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

Weiterhin sollte Selexipag bei Patienten mit schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Klasse C) und bei Dialysepatienten nicht eingesetzt werden, da für diese Patientengruppen keine klinische Erfahrung in der Anwendung von Selexipag vorliegen. Aufgrund der genannten Sachverhalte ist insgesamt jedoch nicht von einem relevanten Einfluss auf die Versorgungsanteile auszugehen.

Schließlich sollte laut Fachinformation von Uptravi[®] die Anwendung von Selexipag bei schwangeren Frauen vermieden werden, solange sie nicht klar indiziert ist. Da die PAH selbst jedoch grundsätzlich als Kontraindikation für Schwangerschaft zu sehen ist, ist dieser

²¹ Mittelwert der Monate Januar bis Dezember 2014.

Sachverhalt für die Bestimmung der Versorgungsanteile von Selexipag nicht weiter relevant, da er letztlich in der Anwendung aller PAH-Arzneimittel zu berücksichtigen ist.

Explizite Untersuchungen zur Patientenpräferenz existieren für Selexipag nicht. Sie werden daher nicht in die Betrachtung der Versorgungsanteile einbezogen.

Innerhalb der in Modul 4 dargestellten Studie GRIPHON wurde die Therapie insgesamt von 280 der 575 Patienten im Selexipag-Arm und von 319 der 577 Patienten im Placebo-Arm abgebrochen. Ein Teil der Therapieabbrüche ging hierbei auf Todesfälle (22 bzw. 19 Patienten) oder eine klinische Verschlechterung zurück (85 bzw. 170 Patienten). Werden diese Gründe in der Berechnung der Therapieabbrüche nicht berücksichtigt, so ergeben sich Abbruchraten von 30,1% im Selexipag-Arm bzw. von 22,5% im Placebo-Arm. Die placebokorrigierte Therapieabbruchrate beträgt somit 7,6% und liegt damit in einem für die PAH-Therapie üblichen Bereich [16]. Die Therapieabbruchraten wurden in der obenstehenden Prognose der Versorgungsanteile bereits berücksichtigt, eine Korrektur ist daher nicht notwendig.

Anwendung im stationären/ambulanten Bereich

Eine Beurteilung des möglichen Anteils der Anwendung von Selexipag im stationären im Vergleich zum ambulanten Bereich ist indirekt über die Betrachtung der Verordnungen der bereits für die Behandlung der PAH zugelassenen oralen Arzneimittel in den beiden Bereichen möglich. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um die Wirkstoffe Macitentan, Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil, Tadalafil und Riociguat. Nach einer Auswertung der IMS-Arzneimittelverbrauchsdatenbank, die sich über den Zeitraum von Juni 2013 bis Juni 2015 erstreckt, beträgt der Anteil der stationären Verordnungen der genannten Wirkstoffe in etwa 5% oder weniger [17]. Da sich die Verteilung der Verordnungen von Selexipag voraussichtlich nicht wesentlich von der Verteilung der übrigen Arzneimittel unterscheiden wird, ist davon auszugehen, dass auch hier nicht mehr als 5% der Verordnungen – und damit ein vernachlässigbar geringer Anteil – im stationären Bereich stattfinden werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ausgehend von der in diesem Abschnitt beschriebenen Prognose der Versorgungsanteile wird angenommen, dass 3 Jahre nach Markteinführung etwa 1.200 Patienten mit Selexipag behandelt werden. Die Jahrestherapiekosten für die Folgejahre (ohne Betrachtung der Titrationsphase) wären daher nicht wie in Tabelle 3-21 angegeben mit 39.139.763 bis 581.930.487 Euro, sondern mit 72.931.236 Euro anzunehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diente dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie von Iloprost und den zusätzlich dargestellten parenteralen Prostanoiden zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten der zu bewertenden und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war, publizierte Angaben für die Einschätzung der Jahrestherapiekosten von Selexipag sowie der dargestellten Therapiealternativen aus Sicht der GKV zu identifizieren.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels, der zweckmäßigen Vergleichstherapie Iloprost und der zusätzlich dargestellten parenteralen Prostanoide wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Für die Prostanoide wurden zusätzlich Experten der Klinik I für Innere Medizin des Uniklinikums Köln mit der Erstellung eines Gutachtens beauftragt. Dieses Gutachten war notwendig, da nicht alle benötigten Angaben zu Dosierung und Verbrauch der Prostanoide, aber auch zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen eindeutig aus den Fachinformationen abgeleitet werden konnten. Für die Dosierung von Epoprostenol wurde zusätzlich die Studie von Sitbon et al. herangezogen.

Die Preisinformationen für alle Arzneimittel, ausgenommen Selexipag, wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe (Stand: 15.03.2016) festgestellt. Der Herstellerabgabepreis für Selexipag entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des Gesetzes zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung sowie das Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler wurden im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe, auf die Gutachten der Uniklinik Köln, auf den Webgrouper der Universität Münster sowie auf die Seite medizinfuchs.de zurückgegriffen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Prognose der Übernahme von Versorgungsanteilen durch Selexipag erfolgte auf Grundlage von Extrapolationen durch Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Zur Ermittlung der aktuellen Versorgungslage in Deutschland in Bezug auf Patienten mit einer Zweifachtherapie aus ERA und PDE-5-I/sGCS wurde eine Auswertung von IMS[®] LRx herangezogen.

Mögliche Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile von Selexipag (Uptravi[®]) in Form möglicher Kontraindikationen wurden anhand der Fachinformation von Uptravi[®] identifiziert. Die Therapieabbrüche wurden für Selexipag aus Auswertungen der in Modul 4 dargestellten GRIPHON-Studie entnommen und den durchschnittlichen Abbruchraten PAH-spezifischer Arzneimittel im COMPERA-Register gegenübergestellt.

Die Notwendigkeit einer Differenzierung der Versorgungsanteile zwischen ambulantem und stationärem Bereich wurde anhand der Situation anderer oraler PAH-Arzneimittel abgeschätzt. Hierzu wurde auf Marktforschungsdaten von IMS Health (Arzneimittelverbrauchsdatenbank) zurückgegriffen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Iloprost inhalativ in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin. VERTRAULICH.
- 2. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin. VERTRAULICH.
- 3. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Treprostinil intravenös in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin. VERTRAULICH.
- 4. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Epoprostenol in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin. VERTRAULICH.
- 5. Statistisches Bundesamt (2013): Mikrozensus Fragen zur Gesundheit Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 03.08.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustan d/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
- 6. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Uptravi[®] Filmtabletten. Fachinformation. Stand: Mai 2016.
- 7. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis[®] 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 8. OMT Med GmbH & Co. KG (2012): REMODULIN 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 9. Panmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 10. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. (2014): Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 43(6):1691-7.
- 11. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis[®] 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 12. Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, Ogawa A, Kusano KF, Ito H, et al. (2010): Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society; 74(10):2200-5.
- 13. Universitätsklinikum Münster (2016): Webgrouper. [Zugriff: 16.03.2016]. URL: http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=26.

- 14. IMS Health (2015): IMS[®] LRx Source of Business: PAH v2.7 04/2015, Reiter: Combi_Detail, Auswertung zu Arzneimittelverordnungen in der PAH: Zweifachtherapie. VERTRAULICH.
- 15. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. (2016): 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal; 37(1):67-119.
- 16. Hoeper M, Pittrow D, Huscher D, Kottke L (2014): Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension. Analysis Date: 6. December 2014. Report Date 31. December 2014.
- 17. IMS Health (2015): IMS Arzneimittelverbrauchsdatenbank Orale Arzneimittel: Anteil des stationären Absatzes am Gesamtabsatz (Produkteinzelbetrachtung). VERTRAULICH.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Dosierungshinweise, der Art der Anwendung und der Gegenanzeigen, die in der Fachinformation beschrieben werden [1]. Weiterhin sind die dort beschriebenen Warnhinweise, Gegenmaßnahmen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Anwendungsgebiet

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.

Dosierung

Individualisierte Dosistitration

Für jeden Patienten sollte bis zur höchsten individuell verträglichen Dosis hochtitriert werden. Diese kann zwischen 200 µg zweimal täglich und bis zu 1.600 µg zweimal täglich liegen (individualisierte Erhaltungsdosis).

Die empfohlene Anfangsdosis von Uptravi[®] beträgt 200 µg zweimal täglich. Die Tabletten sollten im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden. Die Dosis wird üblicherweise wöchentlich in Schritten von zweimal täglich 200 µg gesteigert. Zu Behandlungsbeginn und zu jedem Titrationsschritt wird empfohlen, die erste Dosis am Abend einzunehmen. Während der Dosistitration können Nebenwirkungen auftreten, die den Wirkmechanismus von Uptravi[®] widerspiegeln (wie Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen,

Kieferschmerzen, Myalgie, Extremitätenschmerz, Arthralgie und Flush). Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise vorübergehend oder mit einer symptomatischen Therapie behandelbar. Jedoch sollte die Dosis auf das vorherige Dosislevel reduziert werden, wenn der Patient eine Dosis erreicht, die nicht toleriert werden kann.

Bei Patienten, bei denen die Titration zur Dosissteigerung durch andere Gründe außer Nebenwirkungen limitiert wurde, die auf dem Wirkmechanismus von Uptravi[®] beruhen, kann ein zweiter Versuch zur Dosissteigerung bis zur höchsten individuell verträglichen Dosis bis zu einer maximalen Dosis von 1.600 µg zweimal täglich erwogen werden.

Individualisierte Erhaltungsdosis

Die höchste verträgliche Dosis, die während der Dosistitration erreicht wurde, sollte beibehalten werden. Wenn die Therapie im Zeitverlauf bei gegebener Dosis weniger gut vertragen wird, sollte eine symptomatische Behandlung und/oder eine Dosisreduktion auf die nächstgeringere Dosis in Betracht gezogen werden.

Unterbrechungen und Beendigungen

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sie schnellstmöglich eingenommen werden. Die vergessene Dosis sollte nicht eingenommen werden, wenn der Zeitraum für die nächste reguläre Dosis innerhalb von etwa 6 Stunden liegt.

Sofern die Behandlung für 3 oder mehr Tage ausgelassen wurde, sollte Uptravi[®] in einer niedrigeren Dosis neu begonnen und anschließend hochtitriert werden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der abrupten Unterbrechung von Uptravi[®] bei PAH-Patienten vor. Es gibt keine Hinweise für einen akuten Rebound.

Sofern die Entscheidung zum Therapieabbruch getroffen wurde, sollte dies jedoch schrittweise erfolgen und währenddessen eine alternative Behandlung initiiert werden.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Uptravi[®] bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) sollte Uptravi[®] nicht angewendet werden. Bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Anfangsdosis von Uptravi[®] 200 µg einmal täglich betragen. Die anschließende wöchentliche Dosissteigerung in Schritten von 200 µg einmal täglich wird gesteigert bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die auf dem Wirkmechanismus von Selexipag beruhen und die nicht toleriert werden oder nicht behandelbar sind. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittlerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m²) ist keine Veränderung der Anfangsdosis notwendig; die Dosistitration sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht vorgenommen werden.

Kinder und Jugendliche (<18 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Uptravi[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Gabe von Selexipag wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Darminvagination, jedoch ist die klinische Relevanz dieses Befundes nicht bekannt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden oral morgens und abends eingenommen. Um die Verträglichkeit zu verbessern, wird empfohlen, Uptravi[®] mit den Mahlzeiten einzunehmen. Zudem sollte zu Beginn einer jeden Dosissteigerung während der Titrationsphase die erste gesteigerte Dosis abends eingenommen werden.

Die Tabletten sollen nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden. Sie müssen mit Wasser eingenommen werden.

Patienten mit eingeschränktem Sehvermögen oder blinde Patienten müssen angewiesen werden, bei der Einnahme von Uptravi[®] während der Titrationsphase von einer anderen Person Unterstützung zu erhalten.

Gegenanzeigen

- 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arterielle Hypotonie

Uptravi[®] entfaltet vasodilatatorische Eigenschaften, die in einer Blutdrucksenkung resultieren können. Vor der Verschreibung von Uptravi[®] sollte vom behandelnden Arzt sorgfältig überprüft werden, ob sich bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen die Therapie mit Uptravi[®] durch vasodilatatorische Effekte nachteilig auswirken könnte (z.B. unter antihypertensiver Therapie oder bei arterieller Hypotonie in Ruhe, Hypovolämie, schwerer linksventrikulärer Ausflussobstruktion oder autonomer Dysfunktion).

Hyperthyreose

Unter Uptravi[®] wurde eine Hyperthyreose beobachtet. Schilddrüsenfunktionstests werden je nach klinischer Indikation beim Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen einer Hyperthyreose empfohlen.

Pulmonale veno-okklusive Krankheit

Bei Patienten mit veno-okklusiver Erkrankung wurde unter Therapie mit Vasodilatatoren (hauptsächlich Prostacycline) über Fälle eines Lungenödems berichtet. Daher sollte beim Auftreten von Symptomen eines Lungenödems die Möglichkeit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden. Sofern sich dies bestätigt, sollte die Behandlung mit Uptravi[®] beendet werden.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Uptravi[®] bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Uptravi[®] bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (Child-Pugh-Klasse C), daher sollte Uptravi[®] bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden. Die Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten ist bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung erhöht (z.B. Child-Pugh-Klasse B). Bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung sollte Uptravi[®] einmal täglich eingenommen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m²) sollte die Dosistitration mit Vorsicht vorgenommen werden. Es liegen keine Erfahrungen mit Uptravi® bei Dialyse-Patienten vor, daher wird Uptravi® bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Selexipag eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Selexipag

Selexipag wird durch die hepatische Carboxylesterase 1 (CES1) zu seinem aktiven Metaboliten hydrolysiert. Selexipag und sein aktiver Metabolit werden beide durch CYP2C8 und CYP3A4 oxidativ verstoffwechselt. Die Glucuronidierung des aktiven Metaboliten wird durch UGT1A3 und UGT2B7 katalysiert. Selexipag und sein aktiver Metabolit sind Substrate von OATP1B1 und OATP1B3. Selexipag ist ein schwaches Substrat der P-gp-Effluxpumpe. Der aktive Metabolit ist ein schwaches Substrat des Breast Cancer Resistance-Proteins (BCRP).

Die Pharmakokinetik von Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wird nicht durch Warfarin beeinflusst.

Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8, UGT1A3 und UGT2B7

Der Einfluss von Inhibitoren von CYP2C8 (Gemfibrozil), Inhibitoren von UGT1A3 und UGT2B7 (Valproinsäure, Probenicid und Fluconazol), Induktoren von CYP2C8 (Rifampicin, Rifapentin) oder von Induktoren von UGT1A3 und UGT2B7 (Rifampicin) auf die Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wurde nicht untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Medikamente zusammen mit Uptravi[®] ist Vorsicht geboten. Eine potentielle pharmakokinetische Interaktion mit starken Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme kann nicht ausgeschlossen werden.

Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4

In Anwesenheit von zweimal täglich 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir, einem starken Inhibitor von CYP3A4, erhöhte sich die Exposition mit Selexipag auf etwa das Doppelte, während die Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag unverändert blieb. Angesichts der 37-fach stärkeren Wirksamkeit des aktiven Metaboliten wird dies als klinisch nicht relevant angesehen. Da ein starker Inhibitor von CYP3A4 die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten nicht beeinflusst, scheint der CYP3A4-Signalweg für die Elimination des aktiven Metaboliten nicht von Bedeutung zu sein. Es ist daher kein Einfluss eines CYP3A4-Induktors auf die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten zu erwarten.

PAH-spezifische Therapien

In der placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten führte die Gabe von Selexipag in Kombination sowohl mit einem ERA als auch mit einem PDE-5-I zu einer Reduktion der Exposition des aktiven Metaboliten um 30%.

Transporter-Inhibitoren (Lopinavir/Ritonavir)

In Anwesenheit von zweimal täglich 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir, einem starken OATP (OATP1B1 und OATP1B3) und P-gp-Inhibitor, erhöhte sich die Exposition mit Selexipag auf etwa das Doppelte, während die Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag unverändert blieb. Da der pharmakologische Effekt von Uptravi[®] hauptsächlich auf dem aktiven Metaboliten beruht, wird dies als klinisch nicht relevant angesehen.

Einfluss von Selexipag auf andere Medikamente

Selexipag und sein aktiver Metabolit sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren der Cytochrom P450-Enzyme. Selexipag und sein aktiver Metabolit hemmen keine Transportproteine. Es ist nicht zu erwarten, dass Selexipag und sein aktiver Metabolit in klinisch relevanten Konzentrationen Cytochrom P450-Enzyme in der Leber und Niere induzieren. *In vitro*-Daten weisen darauf hin, dass Selexipag ein Induktor sowohl von CYP3A4 als auch CYP2C9 im Darm sein könnte.

Antikoagulantien oder Inhibitoren der Thrombozytenaggregation

Selexipag ist *in vitro* ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. In der placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten ließ sich kein erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich mit Placebo feststellen. Das gilt auch, wenn Selexipag mit Antikoagulantien (wie Heparin, Antikoagulantien vom Cumarin-Typ) oder Inhibitoren der Thrombozytenaggregation verabreicht wurde. In einer Studie mit gesunden Probanden hatte Selexipag (400 µg zweimal täglich) nach Einmalgabe von 20 mg Warfarin keinen Einfluss auf die Exposition mit S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) oder R-Warfarin (CYP3A4-Substrat). Der pharmakodynamische Effekt von Warfarin auf die International Normalized Ratio (INR) wurde durch Selexipag nicht beeinflusst.

Hormonale Kontrazeptiva

Es wurden keine spezifischen Studien zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit hormonalen Kontrazeptiva durchgeführt. Da Selexipag nicht die Exposition mit dem CYP3A4-Substrat R-Warfarin oder dem CYP2C9-Substrat S-Warfarin beeinflusste, wird keine reduzierte Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva erwartet.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Darüber hinaus sind keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals in der Fachinformation beschrieben.

Überwachungsmaßnahmen

Je nach klinischer Indikation werden beim Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen einer Hyperthyreose Schilddrüsenfunktionstests empfohlen.

Notfallmaßnahmen

Es wurde über Einzelfälle einer Überdosierung bis zu 3.200 µg berichtet. Eine leichte und vorübergehende Übelkeit war die einzige berichtete Folge. 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend Anhang IIb des EPAR [2] handelt es sich bei Selexipag (Uptravi®) um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Selexipag beinhaltet keinen Anhang IV, jedoch beschreibt Anhang IId des EPAR Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Selexipag (Uptravi[®]), die im Folgenden aufgeführt sind [2]:

Vor Inverkehrbringen von Uptravi[®] muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format eines kontrollierten Distributionssystems mit der zuständigen nationalen Behörde jedes Mitgliedsstaates vereinbaren.

Mit dem kontrollierten Distributionssystem soll die Identifizierung der Verschreiber ermöglicht werden, um ihnen geeignete Informationen zur sicheren und wirksamen Verwendung von Uptravi[®] zukommen zu lassen und ihnen Materialien zur Risikominimierung zur Verfügung zu stellen, insbesondere hinsichtlich des potenziellen Risikos von Medikationsfehlern.

Das kontrollierte Distributionssystem sollte drei Grundkomponenten enthalten, die innerhalb des jeweiligen Systems in allen Mitgliedsstaaten integriert sein werden. Diese Grundkomponenten sind:

- Die Identifizierung und Verwaltung einer Liste mit allen Uptravi®-Verschreibern;
- Die Versendung von Verschreiber-Kits an alle identifizierten Verschreiber, um insbesondere die Risiken durch Medikationsfehler zu minimieren:
- Nachverfolgung, dass der Verschreiber das Kit erhalten hat.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat mit Marktzulassung von Uptravi[®] alle Ärzte, die beabsichtigen, Uptravi[®] zu verschreiben und/oder abzugeben, ein Verschreiber-Kit erhalten, das folgende Informationen enthält:

- Fachinformation
- Begleitschreiben an die Verschreiber
- Titrationsleitfaden für Verschreiber auf einer laminierten DINA4-Karte
- Titrationsleitfaden für Patienten
- Gebrauchsinformation

Das Begleitschreiben für die Verschreiber sollte erläutern, dass die Intention der Informationsmaterialien die Risikominimierung von Medikationsfehlern aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Tabletten und Dosisstärken ist. Darüber hinaus sollte das Begleitschreiben eine Auflistung des Inhalts des Verschreiber-Kits enthalten.

Der Titrationsleitfaden für die Verschreiber auf einer laminierten DINA4-Karte soll das Risiko von Medikationsfehlern während der Titrationsphase zu Beginn der Therapie mit Uptravi reduzieren und die folgenden zentralen Elemente enthalten:

- Dosierungs- und Titrationskonzept
- Der Übergang zur Erhaltungsdosis (Titrationsphase)
- Erwartete unerwünschte Ereignisse und deren Management während der Titrationsphase
- Unterstützung und Anleitung der Verschreiber zu einer klaren Kommunikation mit dem Patienten während des Erstkontakts sowie zur Übernahme von Verantwortung den Patienten während der Titrationsphase zu kontaktieren, um die Kommunikation zwischen

Verschreiber und dem Patienten zu erleichtern (Notwendigkeit der Kontaktierung und Vereinbarung von Telefonterminen)

Der Titrationsleitfaden für Patienten wird vom Verschreiber während der Besprechung mit dem Patienten verwendet und sollte die folgenden zentralen Elemente enthalten:

- Titrationsleitfaden für Verschreiber auf einer laminierten DINA4-Karte in laienverständlicher Sprache
- Tagebuch, das die Anwendung von Uptravi[®] erleichtert und als Erinnerung für die Patienten dient (z.B. ihren/seinen Arzt zu kontaktieren) sowie die Möglichkeit bietet, die Tabletteneinnahme zu dokumentieren
- Informationen zur sicheren und wirksamen Verwendung von Uptravi[®] in laienverständlicher Sprache

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung ("proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und im EPAR [3] beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung ("proposed risk minimization activities") und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen finden sich in Tabelle 3-22.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung

Sicherheitsaspekt	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Umsetzung		
Wichtige identifizierte R	Wichtige identifizierte Risiken				
Hypotonie	Fachinformation Hypotonie wurde in Abschnitt 4.4 aufgenommen: "Arterielle Hypotonie Uptravi hat vasodilatatorische Eigenschaften, die zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Uptravi sollte vom behandelnden Arzt sorgfältig überprüft werden, ob sich bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen die Therapie mit Uptravi durch vasodilatatorische Effekte nachteilig auswirken könnte (z. B. unter antihypertensiver Therapie oder bei arterieller Hypotonie, Hypovolämie, schwerer linksventrikulärer Ausflussobstruktion oder autonomer Dysfunktion)." Hypotonie wurde als häufige Nebenwirkung in die tabellarische Liste von Neben- wirkungen in Abschnitt 4.8 aufgenommen. Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung keine	keine	umgesetzt		
Anämie	Fachinformation Anämie und Abfall der Hämoglobinkonzentration wurden als häufige Nebenwirkungen in die tabellarische Liste von Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 aufgenommen. Der Abfall der Hämoglobinkonzentration wurde in die Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 aufgenommen: "In einer placebokontrollierten Phase-3-Studie mit PAH-Patienten lagen die mittleren Veränderungen des Hämoglobin-(Hb)-Wertes bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen im Vergleich zum Ausgangswert bei -0,34 bis -0,02 g/dl in der Selexipag-Gruppe versus -0,05 bis 0,25 g/dl in der Placebo-Gruppe. Ein Abfall der Hb-Werte versus Ausgangswert unter 10 g/dl wurde bei 8,6 % der Patienten unter Selexipag und 5,0 % in der Placebo-Gruppe berichtet." Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko-	keine	umgesetzt		

	minimierung			
	keine			
Wichtige potentielle Risiken				
Mit pulmonaler veno- okklusiver Krankheit assoziierte Lungenödeme	Fachinformation Pulmonale veno-okklusive Krankheit wurde in Abschnitt 4.4 aufgenommen: Pulmonale veno-okklusive Krankheit "Bei Patienten mit veno-okklusiver Erkrankung wurde unter Therapie mit Vasodilatatoren (hauptsächlich Prostacycline) über Fälle von Lungenödem berichtet. Daher sollte beim Auftreten von Symptomen eines Lungenödems die Möglichkeit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden. Sofern sich dies bestätigt, sollte die Behandlung mit Uptravi beendet werden." Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung keine	keine	umgesetzt	
Hyperthyreose	Fachinformation Hyperthyreose wurde in Abschnitt 4.4 aufgenommen: "Hyperthyreose Unter Uptravi wurde eine Hyperthyreose beobachtet. Schilddrüsenfunktionstests werden je nach klinischer Indikation beim Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen einer Hyperthyreose empfohlen." Ergebnisse aus Schilddrüsenfunktionstests wurden in die Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 aufgenommen: "In einer placebokontrollierten Phase-3- Studie mit PAH-Patienten wurde das Auftreten einer Hyperthyreose bei 1,6% der Patienten in der Selexipag-Gruppe beobachtet, was bei keinem Patienten unter Placebo der Fall war (siehe Abschnitt 4.4). Bei den meisten Kontrolluntersuchungen wurde in der Selexipag-Gruppe ein Abfall (bis zu -0,3 mU/l von einem medianen Ausgangswert von 2,5 mU/l) des medianen TSH-Werts (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) beobachtet. In der Placebo-Gruppe waren geringe Veränderungen der medianen Werte nachzuweisen. In beiden Gruppen fanden sich keine wesentlichen Veränderungen der Trijodthyronin- oder Thyroxin-Werte." Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung	keine	umgesetzt	

	keine		
Schwere kardiale Komplikationen	Fachinformation Relevante Kontraindikationen wurden in Abschnitt 4.3 aufgenommen:	keine	umgesetzt
	• "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." 		
	Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung		
	keine		
Nierenfunktions- einschränkung / akutes Nierenversagen	keine	keine	-
Blutungsereignisse	keine	keine	-
Lichtbedingter Nicht- Melanom-Hautkrebs	keine	keine	-
Mit dem Gefäßsystem der Retina assoziierte ophthalmologische	Fachinformation Beschreibung zu vorklinischen Daten in Abschnitt 5.3:	keine	umgesetzt
Effekte	"Nur bei Ratten zeigte sich nach 2 Jahren Behandlung eine Tortuosität der retinalen Arteriolen. Mechanistisch betrachtet wird dieser Befund als eine Folge der dauerhaften Vasodilatation und konsekutiven Veränderungen der okulären Hämodynamik angesehen. Weitere histopathologische Befunde unter Selexipag wurden nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über den maximalen humantherapeutischen Expositionen lagen. Dies weist auf eine nur geringe Relevanz für Menschen hin." Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung keine		
Gastrointestinale Störungen, die auf eine Darminvagination	Anwendungen in pädiatrischen Populationen nicht empfohlen in Abschnitt 4.2:	keine	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

hindeuten (als Ileus oder Obstruktion manifestiert)	"Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) Die Sicherheit und Wirksamkeit von Uptravi		
mannesuert)	bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Gabe von Selexipag wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Darminvagination, jedoch ist die klinische Relevanz dieses Befundes nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3)." Beschreibung zu vorklinischen Daten in		
	Abschnitt 5.3: "Bei jungen Hunden wurde sporadisch eine Darminvagination aufgrund von Prostacyclin-assoziierten Effekten auf die intestinale Motilität beobachtet. Der für die Potenz des IP-Rezeptors adaptierte Sicherheitsspielraum für den aktiven Metaboliten betrug das 2-Fache (basierend auf der Gesamtexposition) im Verhältnis zur humantherapeutischen Exposition. Diese Beobachtung ließ sich nicht bei Toxizitätsstudien mit Mäusen oder Ratten nachweisen. Aufgrund der Speziesspezifischen Sensitivität bei Hunden, eine Darminvagination zu entwickeln, wird dieser Befund als für erwachsene Menschen nicht relevant angesehen." Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung keine		
Medikationsfehler	Fachinformation In Abschnitt 4.2 unter Dosierung und Art der Anwendung aufgenommen: "Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der PAH erfahren ist." Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung Der Beipackzettel wurde für Arzt und Patient klar und verständlich formuliert. Optimierte einfache Identifikation durch Unterscheidung mittels Verwendung zweier Farben für die beiden Wirkstärken, die während der Titrationsphase verwendet werden (hellgelb und grün). Aufmachung der Packung der Wirkstärken, die während der Titrationsphase verwendet werden: die nicht-transparente Alu/Alu-Folie der Blister ist durch die Farbgebung maximal unterscheidbar. Die Farben der Blister entsprechen den Farben der Tabletten	Geschlossenes Distributionssystem Schulungsmaterial im Verschreiber-Kit einschließlich: • Anschreiben an den Arzt und den Apotheker • Laminierte Karte im A4-Format mit Titrations- hilfe • Fachinformation • Beipackzettel und Titrationshilfe für den Patienten • Titrationshilfe für den Patienten in der Titrations- packung	umgesetzt

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	und der äußeren Packung.		
Off-Label-Anwendung	Fachinformation Eindeutige Beschreibung der Zielpopulation	keine	umgesetzt
	in der Beschreibung des Anwendungsgebietes in Abschnitt 4.1:		
	"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)."		
	Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung		
	keine		

Fehlende (oder limitierte	e) Informationen		
Anwendung bei pädiatrischen Patienten	Fachinformation Aufgenommen in Abschnitt 4.2:	keine	umgesetzt
	,Kinder und Jugendliche (<18 Jahre)		
	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Uptravi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen bislang keine Daten vor. Die Gabe von Selexipag wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Darminvagination, jedoch ist die klinische Relevanz dieses Befundes nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3)."		
	Beschreibung zu vorklinischen Daten in Abschnitt 5.3:		
	"Bei jungen Hunden wurde sporadisch eine Darminvagination aufgrund von Prostacyclin-assoziierten Effekten auf die intestinale Motilität beobachtet. Der für die Potenz des IP-Rezeptors adaptierte Sicherheitsspielraum für den aktiven Metaboliten betrug das 2-Fache (basierend auf der Gesamtexposition) im Verhältnis zur humantherapeutischen Exposition. Diese Beobachtung ließ sich nicht bei Toxizitätsstudien mit Mäusen oder Ratten nachweisen. Aufgrund der Speziesspezifischen Sensitivität bei Hunden, eine Darminvagination zu entwickeln, wird dieser Befund als für erwachsene Menschen nicht relevant angesehen."		
	minimierung		
	keine		
Anwendung bei älteren Patienten ≥75 Jahre	Fachinformation In Abschnitt 4.2 aufgenommen: "Ältere Patienten (≥65 Jahre) Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Uptravi bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4)."	keine	umgesetzt
	Als Warnhinweis in Abschnitt 4.4 aufgenommen: ,,Ältere Patienten (≥65 Jahre)		
	Für Patienten über 75 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Daher sollte Uptravi bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe		

	Abschnitt 4.2)."		
	Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung keine		
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Rachinformation Aufgenommen in Abschnitt 4.4: "Frauen im gebärfähigen Alter Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Uptravi eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden." Aufgenommen in Abschnitt 4.6: "Frauen im gebärfähigen Alter Frauen im gebärfähigen Alter Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Einnahme von Uptravi eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Schwangerschaft Es liegen keine Daten zum Einsatz von Selexipag bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen hinsichtlich einer Reproduktionstoxizität erkennen. Selexipag und sein Hauptmetabolit zeigten in in vitro Studien an Tierarten, die zur Untersuchung von Reproduktionstoxizität im Vergleich zum Menschen benutzt werden, eine 20- bis 80-fach niedrigere Prostacyclin (IP)- Rezeptorpotenz. Daher sind die Sicherheitsmargen für potenzielle IP-Rezeptor-vermittelte Effekte auf die Reproduktion dementsprechend niedriger als für nicht-IP-assoziierte Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Uptravi wird nicht während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, die keine Kontrazeption anwenden. Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Selexipag oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten gehen Selexipag oder seine Metaboliten in die Milch über (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Uptravi sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden" Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung	keine	umgesetzt
	keine		

Anwendung bei	Fachinformation	keine	umgesetzt
Patienten mit schwerer	Dosierempfehlungen in Abschnitt 4.2:	Reme	umgesetzt
Leberfunktionsstörung			
	"Eingeschränkte Leberfunktion		
	Bei Patienten mit schwerer Leberfunktions-		
	störung (Child-Pugh-Klasse C; siehe		
	Abschnitt 4.4.) sollte Uptravi nicht		
	angewendet werden. Bei Patienten mit		
	mittlerer Leberfunktionsstörung (Child- Pugh-Klasse B) sollte die Anfangsdosis von		
	Uptravi 200 µg einmal täglich betragen. Die		
	anschließende wöchentliche Dosissteigerung		
	in Schritten von 200 µg einmal täglich wird		
	bis zum Auftreten von Nebenwirkungen		
	gesteigert, die auf dem Wirkmechanismus		
	von Uptravi beruhen und die nicht toleriert		
	werden oder nicht behandelbar sind. Bei		
	Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung		
	(Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosis-		
	anpassung erforderlich."		
	Als Warnhinweis in Abschnitt 4.4		
	aufgenommen:		
	"Eingeschränkte Leberfunktion		
	Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu		
	Uptravi bei Patienten mit schwerer		
	Leberfunktionsstörung vor (Child-Pugh-		
	Klasse C), daher sollte Uptravi bei diesen		
	Patienten nicht eingesetzt werden. Die		
	Exposition mit Selexipag und seinem aktiven		
	Metaboliten ist bei Patienten mit mittlerer		
	Leberfunktionsstörung erhöht (z. B. Child- Pugh-Klasse B; siehe Abschnitt 5.2). Bei		
	Patienten mit mittlerer Leberfunktions-		
	störung sollte Uptravi einmal täglich		
	eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2)."		
	Pharmakokinetik in Abschnitt 5.2		
	beschrieben:		
	"Eingeschränkte Leberfunktion		
	Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-		
	Klasse A) oder mittlerer (Child-Pugh-		
	Klasse B) Leberfunktionsstörung war die		
	Exposition mit Selexipag um das 2- bzw.		
	4-Fache im Vergleich mit gesunden		
	Probanden erhöht. Die Exposition mit dem		
	aktiven Metaboliten blieb bei Patienten mit		
	leichter Leberfunktionsstörung nahezu		
	unverändert und verdoppelte sich bei		
	Patienten mit mittlerer Leberfunktions-		
	störung. Nur 2 Patienten mit schwerer		
	Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-		
	Klasse C) wurden mit Selexipag behandelt.		
	Die Exposition mit Selexipag und seinem		
	aktiven Metaboliten war bei diesen 2 Patienten vergleichbar mit der bei Patienten		
	mit mittlerer Leberfunktionsstörung (Child-		
	Pugh-Klasse B).		
	- WO Therese D //.		

Anwendung bei Dialyse-Patienten	Basierend auf Modell- und Simulierungsdaten einer Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird die Exposition mit Selexipag im Steady-state bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) nach täglicher Einmalgabe etwa 2-fach höher als bei Gesunden unter täglicher Zweimalgabe angenommen. Die Exposition mit dem aktiven Metaboliten im Steady-state ist bei diesen Patienten nach täglicher Einmalgabe voraussichtlich vergleichbar mit der bei gesunden Probanden während täglicher Zweimalgabe. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh- Klasse C) zeigten eine vergleichbare vorausgesagte Exposition im Steady-state wie Patienten mit mittlerer Leberfunktions- störung unter täglicher Einmalgabe." Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung keine Fachinformation Dosierempfehlungen in Abschnitt 4.2	keine	umgesetzt
	aufgenommen: "Nierenfunktionsstörungen Bei Patienten mit leichter oder mittlerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosis- anpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) ist keine Veränderung der Anfangsdosis notwendig; die Dosistitration sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4)." Warnhinweise in Abschnitt 4.4 aufgenommen: "Nierenfunktionsstörungen Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) sollte die Dosistitration mit Vorsicht vorgenommen werden. Es liegen keine Erfahrungen mit Uptravi bei Dialyse-Patienten vor (siehe Abschnitt 5.2), daher wird Uptravi bei diesen Patienten nicht empfohlen." Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung		

G1 : 1 : ::		1 '	1
Gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP2C8, UGT1A3 und UGT2B7 oder Induktoren CYP2C8, UGT1A3 und UGT2B7	Fachinformation In Abschnitt 4.5 unter Einfluss anderer Arzneimittel auf Selexipag aufgenommen: "Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8, UGT1A3 und UGT2B7 Der Einfluss von Inhibitoren von UGT1A3 und UGT2B7 (Valproinsäure, Probenicid und Fluconazol), Induktoren von CYP2C8 (Rifampicin, Rifapentin) oder Induktoren von UGT1A3 und UGT2B7 (Rifampicin) auf die Exposition mit Selexipag und seinem aktiven Metaboliten wurde nicht untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Medikamente zusammen mit Uptravi ist Vorsicht geboten. Eine potenzielle pharmakokinetische Interaktion mit starken Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme kann nicht ausgeschlossen werden." Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung keine	keine	umgesetzt
Gleichzeitige Anwendung mit Substraten des intestinalen CYP3A4- Enzyms	Fachinformation In Abschnitt 4.5 unter Einfluss anderer Arzneimittel auf Selexipag aufgenommen: "Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 Bei zusätzlicher Gabe von zweimal täglich 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir, einem starken Inhibitor von CYP3A4, erhöhte sich die Exposition mit Selexipag auf etwa das Doppelte, während die Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Selexipag unverändert blieb. Angesichts der 37-fach stärkeren Wirksamkeit des aktiven Metaboliten wird dies als klinisch nicht relevant angesehen. Da ein starker Inhibitor von CYP3A4 die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten nicht beeinflusst, scheint der CYP3A4-Signalweg für die Elimination des aktiven Metaboliten nicht von Bedeutung zu sein. Es ist daher auch kein Einfluss eines CYP3A4-Induktors auf die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten zu erwarten." Weitere Routinemaßnahmen zur Risiko- minimierung keine	keine	umgesetzt

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selexipag (Uptravi[®]) bekannt [1, 3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entstammen der Fachinformation, dem European Public Assessment Report und den Anhängen zum European Public Assessment Report von Selexipag (Uptravi[®]).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Uptravi[®] Filmtabletten. Fachinformation. Stand: Mai 2016.
- 2. European Medicines Agency (2016): European Public Assessment Report Uptravi. International non-propietary name: Selexipag. Procedure No. EMEA/H/C/003774/0000. Anhänge I-III. [Zugriff: 30.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003774/human_med_001970.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- 3. European Medicines Agency (2016): European Public Assessment Report Uptravi. International non-propietary name: Selexipag. Procedure No. EMEA/H/C/003774/0000. [Zugriff: 30.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_--
 Public_assessment_report/human/003774/WC500207175.pdf.