



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Selexipag

Vom 15. Dezember 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	14
6. Anhang	18
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B. Bewertungsverfahren	21
1. Bewertungsgrundlagen	21
2. Bewertungsentscheidung	21
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2 Nutzenbewertung	21
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	21
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.2.4 Therapiekosten	21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	29

5.1	Stellungnahme der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH.....	29
5.2	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	69
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreis-laufforschung e.V.	72
5.4	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	92
5.5	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	99
5.6	Stellungnahme der medac GmbH	104
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	109
D.	Anlagen.....	114
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	114
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	139

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und

der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Selexipag nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selexipag (Uptravi®) gemäß Fachinformation

Uptravi ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/ oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen.

Die Wirksamkeit wurde bei PAH, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1)

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selexipag wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Selexipag zieht der pharmazeutische Unternehmer die GRIPHON-Studie heran. Bei der GRIPHON-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Selexipag mit Placebo. Gemäß Einschlusskriterien sollten erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahre mit symptomatischer PAH und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6MWT) von 50 m bis einschließlich 450 m zu Studienbeginn eingeschlossen werden. Es konnten Patienten aller WHO-Funktionsklassen (I bis IV) eingeschlossen werden. Der überwiegende Anteil der Patienten war allerdings der WHO-Funktionsklasse II (45,8 %) oder III (52,5 %) zuzuordnen. Insgesamt wurden 1156 symptomatische Patienten randomisiert (Behandlung mit Selexipag n=574 Patienten, Placebo n=582). Eine Begleittherapie mit ERA und / oder PDE-5-I war erlaubt, wenn die Patienten seit 3 Monaten vor Studienbeginn eine stabile Dosierung erhalten haben. Die Dosierung durfte bis zur Woche 26 der Studienbehandlung nicht verändert werden. Ungefähr 80 % der eingeschlossenen Patienten waren mit einer solchen PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt. Die Behandlungsphase endete mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts (Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Morbiditäts- bzw. Mortalitäts-Ereignis), dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende.

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

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

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

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

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

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

Fazit:

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003774/WC500207173.pdf

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

Dosierungsangaben aus der Fachinformation:

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

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

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

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

Sildenafil Erhaltung: oral 20mg dreimal täglich

Ambrisentan: oral 5 bis 10 mg einmal täglich

Bosentan Erhaltungsdosis: oral zweimal täglich 125 mg

Macitentan: oral einmal täglich 10 mg

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Selexipag	5.299,11 € ⁴	4.995,29 € [1,77 € ⁵ ; 302,05 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Iloprost ³	10.132,58 €	9.555,41 € [1,77 € ⁵ ; 575,40 € ⁶]
Riociguat	9.540,68 €	9.538,91 € [1,77 € ⁵]
Tadalafil	841,13 €	793,40 € [1,77 € ⁵ ; 45, 96 € ⁶]
Sildenafil	2796,33 €	2.437,01 € [1,77 € ⁵ ; 357,55 € ⁶]
Ambrisentan	3.701,13 ⁷ €	3.355,21 € [1,77 € ⁵ ; 344,15 € ⁶]

² Die angegebene Wirkstärke bezieht sich auf die am Mundstück freigesetzte Dosis.

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

⁴ Gleicher Preis für 200 µg und 1600 µg

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

⁷ Gleicher Preis für 5 mg und 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bosentan	3.290,37 €	3.101,26 € [1,77 € ⁵ ; 187,34 € ⁶]
Macitentan	2.772,85 €	2.771,08 € [1,77 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juni 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selexipag beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2016 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2016	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion (TO: Änderung zVT nach positive opinion)
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. November 2016 16. November 2016 30. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimit- teln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Selexipag

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Dezember 2016 (BAnz AT 10.01.2017 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Selexipag wie folgt ergänzt:**

Selexipag

Beschluss vom: 15. Dezember 2016

In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016

BAnz AT 20.01.2017 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2016):

Upravi 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).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

ca. 580 bis 7 850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/003774/WC500207173.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003774/WC500207173.pdf)

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selexipag	60.776,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Iloprost	69.754,49 – 104.631,74 €
Riociguat	35.527,57 €
Tadalafil	10.342,54 €
Sildenafil	8.895,09 €
Ambrisentan	40.821,72 €
Bosentan	40.427,14 €
Macitentan	33.714,81 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer 15. November 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr):

Inhalator und Verbrauchsmaterial zur Verwendung von Iloprost: 4959,40 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Selexipag**

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Dezember 2016 (BAnz AT 10.01.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Selexipag wie folgt ergänzt:

Selexipag

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2016):

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 Bindegewebs-erkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

ca. 580 bis 7 850 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003774/WC500207173.pdf

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

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



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selexipag	60 776,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Iloprost	69 754,49 – 104 631,74 €
Riociguat	35 527,57 €
Tadalafil	10 342,54 €
Sildenafil	8 895,09 €
Ambrisentan	40 821,72 €
Bosentan	40 427,14 €
Macitentan	33 714,81 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe 15. November 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr):

Inhalator und Verbrauchsmaterial zur Verwendung von Iloprost: 4 959,40 €.

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Juni 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Selexipag eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Selexipag](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selexipag

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Selexipag
- **Handelsname:** Upraviv®
- **Therapeutisches Gebiet:** pulmonal arterielle Hypertonie (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Actellion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-236)

- [Modul 1 \(688,2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1523/2016-06-13_Modul1_Selexipag.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1523/2016-06-13_Modul1_Selexipag.pdf)
- [Modul 2 \(872,1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1524/2016-06-13_Modul2_Selexipag.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1524/2016-06-13_Modul2_Selexipag.pdf)
- [Modul 3 \(2,6 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1525/2016-06-13_Modul3A_Selexipag.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1525/2016-06-13_Modul3A_Selexipag.pdf)
- [Modul 4 \(7,6 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1527/2016-06-13_Modul4A_Selexipag.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1527/2016-06-13_Modul4A_Selexipag.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (3,6 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1529/2016-06-15_Info-zVT_Selexipag_D-236.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selexipag (Upravil[®])

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Stand der Information: Juni 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2016 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (319,7 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1528/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selexipag_D-236.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2016
 - Mündliche Anhörung: 24.10.2016
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.10.2016 per E-Mail

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Selexipag%20-%202016-06-15-D-236>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Selexipag - 2016-06-15-D-236*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.10.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.10.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.10.2016 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Selexipag**

Stand: 11.10.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH	06.10.2016
MSD SHARP & DOHME GMBH	30.09.2016
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	05.10.2016
Bayer Vital GmbH	05.10.2016
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.10.2016
medac GmbH	06.10.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.10.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH						
Danzl, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Jägel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daskos, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schneider, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Smolka, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schmid, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)						
Rosenkranz, Hr. Prof.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Bayer Vital GmbH						
Dintsios, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Harms, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gerards, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Datum	05.10.2016
Stellungnahme zu	Selexipag (Uptravi®)
Stellungnahme von	Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 12.09.2016 [1].</i></p>	
<p>Die Stellungnahme von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (im Weiteren: Actelion) bezieht sich im Allgemeinen auf die folgenden 4 Sachverhalte der Nutzenbewertung von Selexipag zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das in der Fachinformation beschriebene Anwendungsgebiet erlaubt die Behandlung mit Selexipag nur dann, wenn die Therapieoptionen mit ERA und PDE-5-I vollständig ausgereizt sind. Dies bedeutet, dass Patienten entweder bereits mit einer Kombination aus beiden Wirkstoffen behandelt sein müssen oder dass die Hinzunahme eines oder beider Wirkstoffe in der vorliegenden Therapiesituation nicht infrage kommt. ERA und PDE-5-I können damit kein möglicher Bestandteil der vom G-BA definierten zVT „patientenindividuelle Therapie“ (PIT) sein, gegen den der Zusatznutzen von Selexipag nachzuweisen wäre. Dieses Vorgehen folgt auch der Anwendung von Selexipag im klinischen Alltag in Deutschland (vgl. letzter Absatz auf S. 35). 2. Nach eingehender Prüfung aller im Erkrankungsbild der PAH zugelassenen Arzneimittel verbleibt ausschließlich Iloprost zur inhalativen Anwendung als möglicher Komparator im Rahmen der PIT. Da Iloprost aber einerseits nicht bei allen Patienten im Anwendungsgebiet zugelassen ist und bei einigen Patienten zudem die mit der Behandlung einhergehenden Belastungen und Risiken deren Nutzen noch übersteigen, ist dieser Wirkstoff nicht für alle Patienten als 	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>Komparator geeignet. Für diese Patienten verbleibt für den behandelnden Arzt als einzige Therapieoption das abwartende Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung. Das Studiendesign von GRIPHON bildet demnach keine artifizielle Behandlungssituation ab, sondern eine, die in hohem Maße für die Versorgung von PAH-Patienten in Deutschland relevant ist. Infolgedessen ist die Nutzenbewertung von Selexipag in den 2 im Dossier genannten Teilpopulationen des Anwendungsgebietes nicht nur als sachgerecht, sondern auch als notwendig anzusehen.</p> <p>3. Die von Actelion vorgelegte Studie GRIPHON ist für die Nutzenbewertung geeignet, um ermöglicht eine Aussage zum Zusatznutzen in der Teilpopulation a und im Vergleich zum abwartenden Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung. Die vom IQWiG gegen diese Aussage vorgebrachten Argumente sind nicht nur nicht nachvollziehbar, sondern unterstreichen auch die Eignung zum Nachweis des Zusatznutzens.</p> <p>4. Wie bereits beschrieben, ergab die eingehende Prüfung aller Therapieoptionen im Erkrankungsbild der PAH, dass ausschließlich Iloprost zur Inhalation als mögliche Komponente der patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes heranzuziehen ist. Sollte der G-BA der Auffassung des IQWiG folgen, dass alle im Erkrankungsbild der PAH zugelassenen Arzneimittel zu berücksichtigen sind, dann ist der Nachweis eines Zusatznutzens im Erkrankungsbild der PAH anhand der derzeit vorhandenen Evidenz grundsätzlich nicht möglich. Darüber hinaus ist auch eine direkt vergleichende Studie von Selexipag und der zVT PIT weder durchführbar, noch ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse einer solchen Studie interpretierbar wären.</p>	
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Selexipag ist laut Definition des Anwendungsgebietes in der Fachinformation zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PAH der WHO-/NYHA-Klasse II und III in Mono- oder</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Selexipag zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-</p>

Kombinationstherapie. Das Anwendungsgebiet schränkt die Behandlung im Weiteren ein auf die Kombinationstherapie bei Patienten, bei denen die Erkrankung trotz Behandlung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-I) unzureichend kontrolliert ist, oder in Monotherapie, für Patienten für die ERA und PDE-5-I nicht infrage kommen. Dieses Vorgehen entspricht auch der Anwendung von Selexipag im klinischen Alltag in Deutschland.

Das Anwendungsgebiet von Selexipag unterscheidet damit in Abhängigkeit der bereits bestehenden Therapie faktisch drei Therapiesituationen. Deren gemeinsamer Nenner ist die Bedingung, dass die Therapiemöglichkeiten der Patienten mit ERA und PDE-5-I vollständig ausgereizt sind, sei es weil die Patienten

- bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt werden,
- sie mit einem ERA oder einem PDE-5-I behandelt werden, aber die Hinzunahme der jeweils andere Wirkstoffklasse in der vorliegenden Therapiesituation nicht infrage kommen, oder
- sie therapienaiv sind und für die Behandlung mit ERA und PDE-5-I nicht infrage kommen.

Da die Behandlung mit Selexipag somit nur in solchen Therapiesituationen infrage kommt, in denen eine weitere Therapieoptimierung mit ERA und/oder PDE-5-I gerade keine Option mehr ist, können diese Wirkstoffe auch kein möglicher Komparator im Rahmen der „patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung“ (im Folgenden: patientenindividuelle Therapie, PIT) sein, gegenüber dem der Zusatznutzen von Selexipag nachzuweisen ist. Dies schließt aber nicht aus, dass beide Wirkstoffklassen durchaus Bestandteil einer patientenindividuellen „Begleit“-Therapie sein

Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen, ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.

Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan und Macitentan),
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) (Sildenafil und Tadalafil),
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol) sowie ein
- Stimulator der löslichen Guanylatylase (sGC-S: Riociguat).

Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.

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

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

können, auf deren Grundlage der eigentliche Vergleich von Selexipag mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PIT) durchgeführt wird.

Begründung

Das in der Fachinformation aufgeführte Anwendungsgebiet von Selexipag definiert eine Population erwachsener PAH-Patienten der WHO-/NYHA-Klassen II und III, bei denen aufgrund des Fortschreitens ihrer Erkrankung trotz ggf. bereits bestehender Therapie mit ERA und/oder PDE-5-I der Bedarf nach einer weiteren Therapieeskalation besteht [2].

Die Interpretation des Anwendungsgebiets durch das IQWiG weicht grundlegend von der tatsächlichen Anwendung von Selexipag ab. Actelion geht davon aus, dass Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag entweder bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I unzureichend behandelt werden oder eine Therapie mit beiden Wirkstoffklassen bei diesen Patienten **nicht** infrage kommt.

Andererseits ist eine Behandlung von Patienten mit Selexipag auch dann möglich, wenn die Erkrankung mit nur einer der beiden Wirkstoffklassen unzureichend kontrolliert ist. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass eine weitere Eskalation der Therapie durch Hinzunahme eines Wirkstoffs aus der jeweils anderen Wirkstoffklasse **keine** Option mehr ist (siehe dazu auch die Darstellung in den Tabellen 3-1 und 4-1 des Nutzendosiers, die einen Überblick über die möglichen Therapiesituationen im Anwendungsgebiet von Selexipag geben).

Das Anwendungsgebiet von Selexipag unterscheidet damit in Abhängigkeit der bereits bestehenden Therapie faktisch drei Therapiesituationen. Deren gemeinsamer Nenner ist die Bedingung, dass die

Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.

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

Therapiemöglichkeiten der Patienten mit ERA und PDE-5-I vollständig ausgereizt⁸ sind, sei es weil die Patienten

- bereits mit einer Zweifachkombination aus ERA und PDE-5-I behandelt werden (Therapiesituation ZT⁹),
- mit einem ERA behandelt werden, aber für die Behandlung mit einem PDE-5-I nicht infrage kommen (Therapiesituation MT/ERA¹⁰),
- mit einem PDE-5-I behandelt werden, aber für die Behandlung mit einem ERA nicht infrage kommen (Therapiesituation MT/PDE-5-I¹⁰) oder
- therapienaiv sind, aber weder für die Behandlung mit einem ERA noch mit einem PDE-5-I infrage kommen (Therapiesituation N¹¹).

Die Therapiesituation MT wird hierbei zwar im Anwendungsgebiet nicht explizit genannt, ergibt sich implizit aber als zwangsläufige Folge der Festlegung, dass Selexipag bei therapienaiven Patienten nur dann angewendet werden darf, wenn ERA und PDE-5-I nicht infrage kommen.

Zusätzlich muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass sich die Anwendungsgebiete der PDE-5-Inhibitoren Sildenafil und Tadalafil ausschließlich auf die (kurzfristige) Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit beschränken [3, 4]. Selexipag ist hingegen für die Langzeittherapie der PAH zugelassen. Da ein Arzneimittel nach §6 Abs. 2 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben muss, um als zVT berücksichtigt werden zu können, scheiden die PDE-5-I also auch aufgrund dessen bereits als möglicher Bestandteil der zVT „patientenindividuelle Therapie“ aus.

⁸ Der Begriff „ausgereizt“ ist hierbei lediglich als Umschreibung zu verstehen und soll nicht ausdrücken, dass eine Therapie mit ERA und/oder PDE-5-I auch tatsächlich versucht worden sein muss.

⁹ ZT – Zweifachtherapie

¹⁰ MT – Monotherapie

¹¹ N - (therapie-)naiv

Insgesamt lässt sich festhalten, dass durch das Anwendungsgebiet von Selexipag vorgegeben wird, dass die Behandlung mit ERA und PDE-5-I faktisch ausgereizt sein muss – eine weitere Optimierung der Therapie durch Veränderung der ERA- oder PDE-5-I-Behandlung in dieser Therapiesituation also nicht mehr möglich ist – bevor die Hinzunahme von Selexipag in Betracht gezogen werden kann. Der Vergleich des Zusatznutzens einer Hinzunahme von Selexipag gegenüber der weiteren Hinzunahme eines ERA oder eines PDE-5-I ist damit weder möglich noch sachgerecht. Dies schließt aber nicht aus, dass die beiden Wirkstoffklassen Bestandteil einer patientenindividuellen „Begleit“-Therapie sein können, auf deren Grundlage der eigentliche Vergleich von Selexipag mit der zVT PIT durchgeführt wird. Als tatsächlicher Komparator im Rahmen der PIT, gegenüber dem der Zusatznutzen von Selexipag nachzuweisen ist, können sie aufgrund der Vorgaben im Anwendungsgebiet von Selexipag aber nicht berücksichtigt werden.

Ungeachtet der Überlegungen zum Anwendungsgebiet geht Actelion zudem davon aus, dass die oben genannten Therapiesituation N im deutschen Versorgungsalltag keine Rolle spielt. Der Grund hierfür ist, dass es in Deutschland vermutlich nahezu keinen therapienaiven Patienten gibt, bei dem gleichzeitig sowohl die Behandlung mit einem ERA als auch die Behandlung mit einem PDE-5-I nicht infrage kommt. Eine Auswertung der PAH-spezifischen Begleittherapie in GRIPHON, bei der nur die Patienten in deutschen Zentren berücksichtigt wurden, bestätigt diese Annahme. Die genannte Auswertung zeigt, dass keiner der in deutschen Zentren behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Basiswerterhebung unbehandelt war. Vielmehr wurden alle Patienten zu diesem Zeitpunkt entweder bereits mit einem ERA (16,4%), einem PDE-5-I (21,3%) oder sogar einer Kombination aus beiden Wirkstoffen behandelt (62,3%) [5]. Es ist davon auszugehen, dass die in Deutschland in GRIPHON eingeschlossenen Patienten mit ERA- oder PDE-5-I-Monotherapie nicht für eine Behandlung mit der jeweils anderen Wirkstoffklasse infrage kommen.

Stellungnahme

Grundsätzlich besteht für Wirkstoffe aus den Substanzklassen der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, der Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase sowie der inhalativen und parenteralen Prostanoiden eine Zulassung zur Behandlung von Patienten im Erkrankungsbild der PAH. Entsprechend kommen diese Wirkstoffe damit potentiell als mögliche Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie infrage.

Bei eingehender Betrachtung zeigt sich jedoch, dass verschiedene Wirkstoffe trotz Zulassung im Erkrankungsbild der PAH auszuschließen sind:

- **ERA und PDE-5-I kommen als Komparatoren nicht infrage, da die Zulassung von Selexipag dessen Einsatz erst dann erlaubt, wenn die Behandlungsmöglichkeiten mit diesen beiden Substanzklassen vollständig ausgeschlossen sind (vgl. auch vorheriger Stellungnahmepunkt).**
- **Parenterale Prostanoiden kommen als Komparatoren nicht infrage, da sie im deutschen Versorgungskontext erst in WHO-/NYHA-Klasse IV und damit außerhalb der Zulassung von Selexipag eingesetzt werden.**
- **Zwischen Riociguat und den PDE-5-I besteht insofern eine große Ähnlichkeit bezüglich ihrer Wirkweise, als dass beide Wirkstoffklassen ihre pharmakologische Wirkung über die Beeinflussung des gleichen Signalwegs erreichen. Auch bestehen in aktuellen PAH-Leitlinien keine Unterschiede bezüglich der Empfehlung des Einsatzes beider Wirkklassen, die gleichzeitige Anwendung ist zudem kontraindiziert. Die Anwendung von Riociguat erfolgt im klinischen Alltag i. d. R. daher auch analog zur Anwendung der PDE-5-I, so dass davon auszugehen ist, dass Selexipag erst dann eingesetzt wird, wenn auch die Behandlungsmöglichkeiten mit Riociguat**

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

Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan und Macitentan),
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) (Sildenafil und Tadalafil),
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol) sowie ein
- Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC-S: Riociguat).

Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.

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

Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen

ausgereizt sind. Dadurch kann aber Riociguat kein möglicher Komparator im Rahmen der patientenindividuellen Therapie sein.

Damit verbleibt ausschließlich Iloprost zur inhalativen Anwendung als mögliche medikamentöse Therapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Anwendung von Iloprost ist aufgrund der inhalativen Darreichung aber sehr zeitaufwändig, ist komplex in der Anwendung und stellt damit eine hohe Belastung für eine Patientengruppe dar, die aufgrund der allgemeinen Schwere der Erkrankung und ihres individuellen Krankheitszustandes sowieso bereits eine hohe Belastung aufweisen. Je nach Krankheitszustand ist dementsprechend patientenindividuell abzuwägen, ob der Nutzen einer zusätzlichen Behandlung mit Iloprost die damit verbundene starke Belastung durch die inhalative Anwendung bereits rechtfertigt. Aufgrund dessen findet eine Einstellung auf inhalatives Iloprost meist erst dann statt, wenn eine weitere Verschlechterung des Patienten eintritt oder unmittelbar zu erwarten ist. Iloprost ist zudem nur in WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen und kann deswegen kein Komparator bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse II im Rahmen der PIT sein.

Damit verbleibt aber eine Patientengruppe im Anwendungsgebiet von Selexipag, für die keine weitere medikamentöse Therapieoption zur Verfügung steht. Einerseits ist bei diesen Patienten per Definition des Anwendungsgebietes von Selexipag eine Intensivierung der Therapie mit ERA und/oder PDE-5-I nicht mehr möglich, andererseits ist eine Therapie mit inhalativ verabreichtem Iloprost entweder nicht zugelassen (WHO-/NYHA-Klasse II) oder die mit der Behandlung von Iloprost verbundenen Belastungen und Risiken übersteigen noch den Nutzen, der durch diese Therapie zu erwarten ist (WHO-/NYHA-Klasse III). Zudem muss abgewogen werden, ob der Patient bei einer derart komplexen Darreichung langfristig therapieadhärent sein kann und ob eine zeitaufwändige, 6–9malige tägliche Inhalation des Arzneimittels mit seiner persönlichen

Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.

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

Lebenssituation vereinbar ist. Für diese Patientengruppe verbleibt für den Arzt als einzige Therapieoption das abwartende Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung des Patienten. Das Studiendesign von GRIPHON bildet demnach keine artifizielle Behandlungssituation ab, sondern eine, die in hohem Maße für die Versorgung von PAH-Patienten in Deutschland relevant ist.

Infolgedessen ist die Nutzenbewertung von Selexipag in den 2 im Dossier genannten Teilpopulationen des Anwendungsgebietes nicht nur als sachgerecht, sondern auch als notwendig anzusehen.

Begründung

Im Erkrankungsbild der PAH sind verschiedene Wirkstoffe zugelassen, die damit grundsätzlich in der Nutzenbewertung von Selexipag als möglicher Bestandteil der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle Therapie“ in Betracht zu ziehen sind. Hierbei handelt es sich um Wirkstoffe der folgenden Wirkstoffklassen:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA): Bosentan, Ambrisentan, Macitentan
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I): Sildenafil, Tadalafil
- Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGCS): Riociguat
- Inhalative Prostanoid: Iloprost
- Parenterale Prostanoid: Treprostinil, Epoprostenol

Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, erlaubt das Anwendungsgebiet von Selexipag dessen Anwendung erst dann, wenn die Therapieoptionen mit ERA und PDE-5-I vollständig ausgeschöpft sind (d. h. die Patienten werden bereits mit diesen Wirkstoffen behandelt oder kommen für eine Behandlung nicht infrage). Somit können ERA und PDE-5-I zwar Bestandteil einer PAH-spezifischen „Begleit“-Therapie in beiden Studienarmen sein, eignen sich aber nicht als möglicher Komparator zur

Bestimmung des Zusatznutzens im Rahmen der patientenindividuellen Therapie.

Es verbleiben verschiedene Wirkstoffe als mögliche Bestandteile der PIT, auf dessen tatsächliche Eignung in den folgenden Absätzen eingegangen wird:

Parenterale Prostanoid

Vertreter der Wirkstoffgruppe der parenteralen Prostanoid sind die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol. Beide Wirkstoffe sind in Europa für die Behandlung von Patienten mit PAH der WHO-/NYHA-Klassen III und IV (IV nur Epoprostenol) zugelassen.

Wie auch bereits im Nutzendossier von Selexipag an verschiedenen Stellen beschrieben (z. B. Modul 2 oder Abschnitte 3.1 und 4.2), wird die Applikation von Treprostinil und Epoprostenol in der klinischen Praxis sehr stark durch die komplexe Anwendung und teils lebensbedrohenden Risiken limitiert, die mit ihrer parenteralen Darreichung einhergehen.

Anders als vom IQWiG (bspw. auf S. 15) angenommen, waren diese Limitationen aber nicht der unmittelbare Grund für den Ausschluss der parenteralen Prostanoid als mögliche Komponente der PIT, sondern sie sollten vielmehr den Einfluss verdeutlichen, den diese Limitationen auf das spezifische Anwendungsmuster dieser Wirkstoffe im deutschen Versorgungskontext haben.

Zur Verdeutlichung des spezifischen Anwendungsmusters der parenteralen Prostanoid im deutschen Versorgungskontext, hatte Actelion im Nutzendossier die **deutsche Kommentierung** der europäischen ESC/ERS-Leitlinie durch die Kölner Konsensus-Konferenz [6] angeführt (also nicht, wie vom IQWiG beschrieben, die europäische Leitlinie selbst, die naturgemäß nur eingeschränkt Aussagen zum deutschen Versorgungskontext treffen kann). Die Kölner Konsensus-Konferenz bestätigt in ihrer Kommentierung im Wesentlichen die Annahme, dass in Deutschland die parenteralen Prostanoid i. d. R. bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse IV eingesetzt werden und damit außerhalb des

Anwendungsgebietes von Selexipag. Die intravenös verabreichten Prostanoiden werden laut Aussage der Kölner Konsensus-Konferenz sogar erst dann eingesetzt, wenn bei den Patienten konkret ein Rechtsherzversagen droht oder bereits manifest ist [6]. Das Argument des IQWiG, dass genau diese Aussage verdeutliche, „*dass diese Arzneimittel [Anm.: die parenteralen Prostanoiden] als Option zur Verfügung stehen sollten*“ (S. 15), ist hierbei nicht nachvollziehbar. Schließlich bildet gerade das Rechtsherzversagen – bzw. die Anzeichen eines solchen – eines der Kernsymptome bei der Klassifizierung der Krankheitsschwere eines PAH-Patienten als WHO-/NYHA-Klasse IV [7]. Damit bestätigt die Beschränkung der Anwendung der intravenösen Prostanoiden auf Patienten mit Rechtsherzversagen also auch deren vorwiegenden Einsatz in dieser Funktionsklasse.

Gemäß § 5 Abs. 5 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA sind für den Nachweis des Zusatznutzens vorrangig RCT vorzulegen, die u. a. „*für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind*“. Wie die entsprechenden Vorgaben in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.3 der Nutzendossievorlage belegen, umfasst diese Vorgabe auch die Einschätzung zur Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Umgekehrt sind also diejenigen Studien für die Nutzenbewertung als nicht relevant anzusehen, bei denen die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gegeben ist.

Wenn also wie oben dargestellt die parenteralen Prostanoiden im deutschen Versorgungsalltag nicht im Anwendungsgebiet von Selexipag eingesetzt werden, dann wären die Ergebnisse einer Studie, die eben dies untersucht, nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und aufgrund dessen auch nicht als relevant anzusehen. Insofern können die parenteralen Prostanoiden trotz ihrer Zulassung und ihrer Empfehlung in europäischen Leitlinien aufgrund ihrer anders gelagerten Anwendung im deutschen Versorgungskontext nicht als relevante Komponente der zVT „patientenindividuelle Therapie“ berücksichtigt werden. Epoprostenol

und Treprostinil stellen insofern also keine Alternative zur Behandlung mit Selexipag bzw. Iloprost dar.

Riociguat

Das IQWiG beschreibt auf S. 14 ihrer Nutzenbewertung, dass Actelion Riociguat „mit Verweis auf einen veralteten Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ als möglichen Bestandteil der patientenindividuellen Therapie ausgeschlossen hatte. Tatsächlich ist es so, dass der G-BA unmittelbar vor Markteintritt eine Änderung an den Hinweisen zur zVT vorgenommen hatte. In der ursprünglichen Fassung wurde Riociguat aus der zVT ausgeschlossen, da der Wirkstoff als nicht ausreichend in der klinischen Praxis bewährt angesehen wurde. In der geänderten Fassung wurde dieser Hinweis dann mit Verweis auf die Änderung des Anwendungsgebietes im Verlauf der Zulassung von Selexipag gestrichen. Das entsprechende Schreiben des G-BA ging leider erst 4 Tage vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt bei Actelion ein, so dass die verbliebene Zeit nicht mehr ausreichend war um entsprechende Änderungen am Nutzendossier vornehmen zu können.

Bei Riociguat handelt es sich zudem um einen Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, dessen pharmakologische Wirkung ähnlich wie die der PDE-5-I über eine Beeinflussung des Stickstoffmonoxid-Signalwegs vermittelt wird. Aktuelle Therapie-Leitlinien, bspw. die von ESC und ERS aus 2015 [7], machen bezüglich des Evidenz- und Empfehlungsgrads keinen Unterschied zwischen beiden Wirkstoffklassen. Zudem scheint die gleichzeitige Einnahme beider Wirkstoffe einen additiven Effekt auf den systemischen Blutdruck zur Folge zu haben, der das Risiko einer Hypotonie erhöht [8]. Aufgrund dessen ist die gleichzeitige Anwendung von Riociguat in Kombination mit PDE-5-I kontraindiziert [8]. Die genannten Punkte haben letztlich zur Folge, dass der Einsatz von Riociguat im klinischen Alltag in analogen Therapiesituationen erfolgt wie die Anwendung der PDE-5-I.

Das Anwendungsgebiet von Selexipag macht keine Aussage zur gleichzeitigen Anwendung von Selexipag und sGCS (Riociguat als einziger

Vertreter dieser Wirkstoffklasse wurde erst gegen Ende der Studien- durchführung von GRIPHON zugelassen). Aufgrund des analogen Ein- satzes von PDE-5-I und sGCS in der klinischen Praxis ist aber davon auszugehen, dass Selexipag erst dann eingesetzt wird, wenn die Be- handlungsmöglichkeiten auch mit Riociguat vollständig ausgereizt sind.

Da der Einsatz von Selexipag daher zusätzlich zur Anwendung von Rio- ciguat stattfindet bzw. bei Patienten, bei denen Riociguat nicht infrage kommt, kann auch Riociguat kein möglicher Komparator im Rahmen der patientenindividuellen Therapie sein.

Iloprost

Das Anwendungsgebiet von Selexipag schreibt vor, dass dieser Wirkstoff erst dann eingesetzt werden kann, wenn die Behandlung mit ERA und PDE-5-I ausgereizt ist, d.h. es besteht also keine Möglichkeit mehr die Therapie mit einem der beiden oder beiden Wirkstoffen optimieren zu können. Insofern können ERA und PDE-5-I keine Therapiealternativen im Rahmen der zVT „patientenindividuelle Therapie“ sein. Da die paren- teralen Prostanoiden im deutschen Versorgungsalltag erst in der WHO-/ NYHA-Klasse IV und damit außerhalb des Anwendungsgebietes von Se- lexipag eingesetzt werden, können sie ebenfalls als mögliche Bestand- teile der zVT nicht berücksichtigt werden.

Von den grundsätzlich im Erkrankungsbild der PAH zugelassenen Arz- neimittel verbleibt damit ausschließlich Iloprost als möglicher medika- mentöser Bestandteil der vom G-BA definierten zVT „patientenindividu- elle Therapie“. Iloprost ist in Deutschland zur Behandlung der PAH aus- schließlich in der inhalativen Darreichungsform zugelassen. Wie in den Abschnitten 3.1 und 4.2 des Nutzendossiers ausführlich beschrieben, ist die Anwendung von Iloprost für den Patienten sehr zeitaufwändig und komplex in der Anwendung und stellt damit eine bedeutende Belastung für den Patienten dar. Je nach Erkrankungszustand ist dementsprechend patientenindividuell abzuwägen, ob der Nutzen einer zusätzlichen Be- handlung mit Iloprost die damit verbundene starke Belastung durch die inhalative Darreichung des Wirkstoffs bereits rechtfertigt. Zudem muss

abgewogen werden, ob der Patient bei einer derart komplexen Darreichung langfristig therapieadhärent sein kann und ob eine zeitaufwändige, 6–9malige tägliche Inhalation des Arzneimittels mit seiner persönlichen Lebenssituation vereinbar ist. Aufgrund dessen findet eine Einstellung auf inhalatives Iloprost meist erst dann statt, wenn eine weitere Verschlechterung des Patienten eintritt oder unmittelbar zu erwarten ist.

Darüber hinaus ist Iloprost in Europa ausschließlich zur Behandlung von PAH-Patienten der WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen und damit nur in einem Teil des Anwendungsgebietes von Selexipag [9]. Für Patienten der WHO-/NYHA-Klasse II kann Iloprost daher schon aus verfahrenstechnischen Gründen kein Bestandteil der patientenindividuellen Therapie sein.

Zusammengefasst heißt das, dass Iloprost zur Inhalation nur bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III ein möglicher Bestandteil der zVT „patientenindividuelle Therapie“ sein kann und dort auch nur bei Patienten, bei denen der zu erwartende Nutzen der Behandlung die damit verbundene Belastung übersteigt.

Damit verbleibt ein Anteil Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag, für die patientenindividuell keine medikamentöse Therapie zur Verfügung steht. Dies liegt daran, dass einerseits die Behandlungsmöglichkeiten mit ERA und PDE-5-I per Definition des Anwendungsgebietes von Selexipag vollständig ausgereizt sind, andererseits die Behandlung mit Iloprost aber nicht zugelassen ist (in WHO-/NYHA-Klasse II) oder aber die mit der Behandlung von Iloprost verbundenen Belastungen und Risiken deren Nutzen noch überwiegen (in WHO-/NYHA-Klasse III). Für diese Patientengruppe verbleibt dem behandelnden Arzt neben der Behandlung mit Selexipag als einzige Therapieoption derzeit nur das abwartende Vorgehen bis zur tatsächlichen oder unmittelbar bevorstehenden Verschlechterung der Erkrankung des Patienten.

Fazit

Nach Berücksichtigung des Anwendungsgebietes von Selexipag und der in Deutschland bestehenden Versorgungssituation verbleibt Iloprost als einziger möglicher medikamentöser Bestandteil der vom G-BA für die Nutzenbewertung von Selexipag definierten zVT „patientenindividuelle Therapie“.

Zu beachten ist hierbei, dass die Behandlung mit Iloprost nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag in Betracht kommt. Einerseits ist Iloprost nur zur Behandlung von Patienten der WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, andererseits wird auch bei manchen Patienten in Klasse III nach Berücksichtigung des individuellen Krankheitszustandes und der allgemeinen Lebensumstände des Patienten die Belastung durch die Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegen.

Für diese Patientengruppe steht mit Ausnahme der Behandlung mit Selexipag keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung. Das abwartende Vorgehen bis zur weiteren Verschlechterung der Erkrankung ist somit die einzige Therapieoption, die dem behandelnden Arzt für diese Teilpopulation des Anwendungsgebietes von Selexipag zur Verfügung steht.

Infolgedessen ist die Nutzenbewertung von Selexipag in den 2 im Dossier genannten Teilpopulationen des Anwendungsgebiets – anders als vom IQWiG bewertet – nicht nur als sachgerecht, sondern auch als notwendig anzusehen.

Stellungnahme

Auf S. 8 des Bewertungsberichtes zu Selexipag beschreibt das IQWiG, dass die von Actelion für die Teilpopulation a vorgelegte Studie GRIPHON nicht geeignet wäre die Fragestellung zu bewerten, ob Selexipag einen Zusatznutzen bei denjenigen Patienten im Anwendungsgebiet hat, bei denen aufgrund des Krankheitszustandes die Belastung/das Risiko einer Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegt (Teilpopulation a). Einzig verbleibende Therapieoption des behandelnden Arztes in dieser Patientengruppe ist

Für die Nutzenbewertung von Selexipag zieht der pharmazeutischen Unternehmer die GRIPHON-Studie heran. Bei der GRIPHON-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Selexipag mit Placebo. Gemäß Einschlusskriterien sollten erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahre mit symptomatischer PAH und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6MWT) von 50 m bis einschließlich 450 m zu Studienbeginn eingeschlossen werden. Es konnten Patienten aller WHO-Funktionsklassen (I bis IV) eingeschlossen werden. Der überwiegende Anteil der Patienten war allerdings der WHO-

wie zuvor beschrieben das abwartende Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung.

Die vom IQWiG vorgebrachte Kritik bezüglich der Eignung von GRIPHON zur Beantwortung der Fragestellung in Teilpopulation a lässt sich dabei im Wesentlichen auf 2 Punkte reduzieren. Einer der Kritikpunkte ist hierbei, dass laut IQWiG die Studie GRIPHON „*nur einen Vergleich von Selexipag mit Placebo [ermöglicht]*“ (S. 10) und deswegen für die Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet ist. Des Weiteren wird vom IQWiG die Tatsache, dass die Patienten in der Studie nach Verschlechterung der Erkrankung eine zusätzliche PAH-spezifische Therapie d. h. insbesondere auch Iloprost erhalten konnten, als Nachweis dafür gewertet, dass diese Patienten bereits zu Beginn der Studie für eine Behandlung mit Iloprost geeignet waren (S. 9). Beide Argumente sind letztlich nicht geeignet um einen Ausschluss von GRIPHON aus der Nutzenbewertung zu rechtfertigen. Vielmehr zeigt sich bei genauerer Betrachtung, dass die vom IQWiG vorgebrachten Argumente letztlich die Aussage stützen, dass der Placebo-Arm in GRIPHON einem abwartenden Vorgehen bis zur Verschlechterung der Patienten entspricht. Das Studiendesign von GRIPHON bildet eine für den deutschen Versorgungskontext in hohem Maße relevante Behandlungssituation ab.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Studie GRIPHON geeignet ist die Fragestellung in Teilpopulation a zu beantworten, ob Selexipag gegenüber dem abwartenden Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung ein Zusatznutzen aufweist. Das Studiendesign von GRIPHON bildet zudem keine artifizielle Fragestellung ab. Ganz im Gegenteil, durch die Untersuchung der Wirksamkeit von Selexipag bei Patienten, bei denen die Therapiemöglichkeiten mit ERA und PDE-5-I ausgereizt sind, und für die lediglich das abwartende Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung einzige „Behandlungs“-Option ist, wird im Rahmen der Studie eine im hohen Maße für die Versorgung von PAH-Patienten in Deutschland relevante Therapiesituation abgebildet.

Funktionsklasse II (45,8 %) oder III (52,5 %) zuzuordnen. Insgesamt wurden 1156 symptomatische Patienten randomisiert (Behandlung mit Selexipag n=574 Patienten, Placebo n=582). Eine Begleittherapie mit ERA und / oder PDE-5-I war erlaubt, wenn die Patienten seit 3 Monaten vor Studienbeginn eine stabile Dosierung erhalten haben. Die Dosierung durfte bis zur Woche 26 der Studienbehandlung nicht verändert werden. Ungefähr 80 % der eingeschlossenen Patienten waren mit einer solchen PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt. Die Behandlungsphase endete mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts (Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Morbiditäts- bzw. Mortalitäts-Ereignis), dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende.

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

Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass zum einen Iloprost die alleinige Therapieoption im Anwendungsgebiet sei und zum anderen die GRIPHON-Studie jenes Patientenkollektiv abdecke, für die Iloprost nicht infrage komme, kann nicht gefolgt werden. Bei den eingeschlossenen Patienten in der GRIPHON-Studie waren ca. 20 % bei Studienbeginn therapienaiv; etwa die Hälfte der Patienten (Selexipag-Gruppe 49,3 %, Placebogruppe 44,9 %) erhielt vor Studienbeginn eine

Begründung

Der Placebo-Arm in GRIPHON entspricht einem abwartenden Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung

Dass es sich bei GRIPHON vom grundsätzlichen Aufbau her um eine placebokontrollierte Studie handelt, wird von Actelion nicht angezweifelt. Die reine Tatsache, dass in der Studie ein Vergleich von Selexipag mit Placebo stattgefunden hatte, führt in der Folge aber nicht automatisch dazu, dass GRIPHON keine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung ermöglicht. Ob die Studie zur Beantwortung dieser Fragestellung geeignet ist, darüber entscheidet vielmehr die allgemeine Ausgestaltung des Studiendesigns aber auch speziell die Ausgestaltung des Placebo-Arms.

Auf den Seiten 10-11 des Bewertungsberichts führt das IQWiG verschiedene Charakteristika des Studiendesigns von GRIPHON auf, die aus seiner Sicht belegen, dass die Studie zur Bewertung des Zusatznutzens in Teilpopulation a nicht geeignet ist. Diese Punkte werden im Folgenden aufgeführt und es wird erläutert, warum sie einen Ausschluss nicht begründen bzw. sogar gerade belegen, dass im Placebo-Arm von GRIPHON ein abwartendes Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung abgebildet ist:

1. „Vom Einsatz einer neuen Therapie zur Behandlung der PAH im Studienverlauf wurde dringend abgeraten.“

Das IQWiG hat das Studiendesign von GRIPHON an dieser Stelle nur unvollständig wiedergegeben. Tatsächlich wurde in GRIPHON nur dann vom Einsatz einer neuen PAH-spezifischen Therapie abgeraten, wenn noch kein CEC-bestätigtes Morbiditätsereignis vorgelegen hatte. Ein solches CEC-bestätigtes Morbiditätsereignis ist letztlich mit einer Verschlechterung der

Monotherapie mit einem ERA oder PDE-5-I. Eine Kombinationstherapie aus ERA + PDE-5-I erhielten 31,2 % bzw. 33,8 % der Patienten. Für die therapienaiven Patienten kann nicht nachvollzogen werden, weshalb sie nicht für eine (Mono-)Therapie mit ERA oder PDE-5-I/sGC-S infrage kommen. Ebenso ist unklar, weshalb Patienten mit einer Monotherapie bei Studienbeginn, nicht auch einer Kombinationstherapie (ERA + PDE-5-I oder sGC-S) zugeführt werden können. Somit muss davon ausgegangen werden, dass für ca. 2/3 der Studienpopulation eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus im Sinne einer Monotherapie mit ERA oder PDE-5-I oder sGC-S bzw. einer Zweifach-Kombinationstherapie dieser Wirkstoffe möglich gewesen wäre. Diese Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erfolgt.

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

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

Erkrankung gleichzusetzen. Die Möglichkeit einer Therapieänderung vor Verschlechterung der Erkrankung würde in letzter Konsequenz aber bedeuten, dass das Konzept des abwartenden Vorgehens gerade nicht abgebildet würde. Schließlich zeichnet sich abwartendes Vorgehen ja gerade dadurch aus, dass keine Therapieänderung vorgenommen wird, sondern dass der Patient unter engmaschiger klinischer Kontrolle auf eine Verschlechterung überwacht wird, die dann eine Therapieänderung notwendig machen würde.

2. „Die Initiierung einer Prostanoidtherapie (inhalativ oder parenteral) war im Studienverlauf nicht erlaubt.“

Wie das IQWiG selbst in Punkt 4 bestätigt (siehe unten), durfte eine Behandlung mit parenteralen Prostanoiden sehr wohl im Studienverlauf von GRIPHON eingeleitet werden. Die Einleitung einer parenteralen Prostanoidtherapie wurde aber als Ereignis des primären Endpunkts, also als Verschlechterung der Erkrankung, gewertet und beendete damit die verblindete Behandlungsphase.

Wurde gleichzeitig zu einer Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15 % die Notwendigkeit einer zusätzlichen PAH-spezifischen Therapie festgestellt, war bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III zudem auch die Einleitung einer Therapie mit inhalativen Prostanoiden erlaubt (vgl. auch Punkt 5 des IQWiG weiter unten). Auch dies wurde als Ereignis des primären Endpunkts und damit als Verschlechterung der Erkrankung bewertet und führte zum Ende der verblindeten Behandlungsphase.

Die mögliche Einleitung einer Prostanoidtherapie nach Verschlechterung der Erkrankung hat auf die Bewertung des Zusatznutzens in Teilpopulation a jedoch keinen Einfluss, da ja gerade die Wirksamkeit und Sicherheit von Selexipag im Vergleich zu abwartendem Vorgehen bis zu dieser Verschlechterung und nicht danach begutachtet werden soll.

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

3. *„Die zu Studienbeginn bereits eingesetzte PAH-spezifische Therapie – bestehend aus einem PDE-5-I und / oder einem ERA – durfte bis zur Woche 26 der Studienbehandlung nicht verändert werden.“*

Der genannte Kritikpunkt ist für die Fragestellung von untergeordneter Bedeutung. Mit wenigen Ausnahmen bei der Behandlung besonders risikogefährdeter Patientengruppen sind alle genannten Wirkstoffe in der Erhaltungstherapie ausschließlich in nur einer Dosierung zugelassen [3, 4, 10-12]. Da die PAH-spezifische Therapie mindestens seit 3 Monaten stabil gewesen sein musste, um in der Studie weitergeführt werden zu können, ist davon auszugehen, dass alle betroffenen Patienten bereits mit der Erhaltungsdosis behandelt wurden.

Eine Änderung der Behandlung war zudem möglich sofern gleichzeitig eine Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15% vorlag und damit in Kombination mit der Notwendigkeit dieser neuen Therapie eine Verschlechterung der Erkrankung festgestellt wurde. Diese Verschlechterung der Erkrankung führte in der Folge auch zum Ende der verblindeten Behandlungsphase. Für die Fragestellung in Teilpopulation a sind aber ausschließlich die Ergebnisse relevant, die bis zur Verschlechterung der Erkrankung erhoben wurden.

4. *„Nach der Verschlechterung der Erkrankung konnte die Behandlung mit parenteralen Prostanoiden zwar eingeleitet werden, führte jedoch zur Wertung als primäres Endpunktereignis und beendete damit die verblindete und randomisierte Behandlungsphase für den Patienten.“*

Wie bereits unter Punkt 2 beschrieben, kann das vom IQWiG vorgebrachte Argument den Ausschluss von GRIPHON für die Beantwortung der Fragestellung in Teilpopulation a nicht begründen.

Schließlich ist das Ziel der Fragestellung die Beantwortung der Frage, ob Selexipag einen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung aufweist. Insofern können zur Beantwortung dieser Frage auch nur Ergebnisse relevant sein, die bis zum Eintritt der Verschlechterung der Erkrankung erhoben wurden. Die Einleitung der parenteralen Prostanoidtherapie zeigt aber gerade eine solche Verschlechterung der Erkrankung an. Ereignisse, die nach Einleitung der Therapie stattfanden, können also für die Beantwortung der Fragestellung in Teilpopulation a nicht mehr relevant sein.

5. *„Ebenfalls bei Verschlechterung der Erkrankung führte die Notwendigkeit einer zusätzlichen PAH-spezifischen Therapie zusammen mit einer Verschlechterung der 6-MWD um $\geq 15\%$ bei Patienten der WHO-Funktionsklassen III zur Wertung als primäres Endpunktereignis und beendete damit die verblindete und randomisierte Behandlungsphase für den Patienten.“*

Ebenso wie auch die im vorherigen Abschnitt diskutierte Einleitung der parenteralen Prostanoidtherapie zeigt auch die Notwendigkeit zusätzlicher PAH-spezifischer Therapie in Kombination mit einer Verschlechterung der 6-MWD um mindestens 15% bei Patienten in WHO-/NYHA-Klasse III zuverlässig eine Verschlechterung der Erkrankung an.

Letztlich unterstreicht das Argument des IQWiG damit die Tatsache, dass die Ergebnisse, die vor Beginn der Notwendigkeit neuer PAH-spezifischer Arzneimittel gewonnen wurden, für die Beantwortung der Fragestellung in Teilpopulation a relevant sind. Denn schließlich soll mit dieser Fragestellung die Frage beantwortet werden, ob Selexipag einen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung besitzt und nicht ob ein Zusatznutzen nach der Verschlechterung vorliegt.

Bei den Patienten in GRIPHON überwiegt die Belastung/das Risiko einer Iloprost-Therapie noch deren Nutzen

In seinem Bewertungsbericht äußert das IQWiG die Auffassung, dass GRIPHON zur Beantwortung der Fragestellung in Teilpopulation a auch deswegen nicht geeignet wäre, „da für Patienten bei Verschlechterung ihrer Erkrankung die Gabe von Iloprost nicht ausgeschlossen war“ (S. 8). Auf S. 9 des Berichts führt das IQWiG zudem aus, „dass ca. die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten der WHO-Funktionsklasse III zuzuordnen war“ und „Iloprost genau für diese Patienten zugelassen“ ist.

Dem Anschein nach schließt das IQWiG aus diesen Beobachtungen, dass die in GRIPHON eingeschlossenen Patienten bereits zu Beginn der Studie für eine Iloprost-Behandlung geeignet waren, d. h. der Nutzen der Iloprost-Behandlung die damit verbundene Belastung/das damit verbundene Risiko überwog. Damit wären die Patienten in der Studie nicht geeignet die Fragestellung in Teilpopulation a zu beantworten, die sich ja wiederum ausschließlich auf die Patienten bezieht, bei denen die Belastung der Behandlung mit Iloprost deren Nutzen noch überwiegt. Tatsächlich sind die vom IQWiG genannten Argumente aber nicht geeignet um einen solchen Schluss zu ziehen.

Die Tatsache, dass Iloprost in WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen ist (was im Übrigen auch von Actelion nicht angezweifelt wird), ermöglicht alleine stehend noch keine Aussage darüber, ob das Arzneimittel für den einzelnen Patienten patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes die optimale Therapie darstellt. Wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben ergeben sich aus der zeitaufwändigen und komplexen Anwendung von Iloprost zur Inhalation bedeutende Belastungen bei Patienten, bei denen durch die allgemeine Schwere ihrer Erkrankung und durch den individuellen Krankheitszustand bereits eine hohe Belastung vorhanden ist. Es ist davon auszugehen, dass bei manchen Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag die Belastungen der Iloprost-Behandlung daher den Nutzen derselben noch überwiegen werden. Damit soll nicht

<p>ausgedrückt werden, dass diese Patienten grundsätzlich nicht für eine Iloprost-Behandlung infrage kommen, sondern eben nur zum gegebenen Zeitpunkt nicht. Tritt beispielsweise aber eine Verschlechterung der Erkrankung ein, kann sich das Verhältnis zwischen Nutzen und Belastung dermaßen verschieben, dass eine Behandlung für Patient und Arzt gleichermaßen akzeptabel wird.</p> <p>In diesem Sinne kann auch der Beginn der Behandlung mit Iloprost <u>nach</u> Verschlechterung der Erkrankung nicht als Nachweis dafür dienen, dass das Verhältnis aus Nutzen der Behandlung und den damit verbundenen Belastungen/Risiken schon vor Beginn derselben positiv gewesen wäre. Schließlich sorgt die Verschlechterung der Erkrankung ja gerade erst dafür, dass sich dieses Verhältnis zu Gunsten des Nutzens verschiebt und damit überhaupt erst die Behandlungssituation entsteht, in der Iloprost die patientenindividuell optimierte Therapie für den Patienten ist (der Patient nun also Teilpopulation b angehört).</p> <p>Die vom IQWiG vorgebrachten Argumente sind also nicht nur ungeeignet, um die Eignung von Iloprost bei den Patienten in GRIPHON nachzuweisen; sie unterstreichen vielmehr noch, dass der Placebo-Arm in GRIPHON eine Patientenpopulation abbildet, in der die Belastung/das Risiko der Iloprost-Behandlung deren Nutzen noch überwiegt. Insofern ist die Studie geeignet um einen Zusatznutzen von Selexipag gegenüber dem abwartenden Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung nachzuweisen.</p>	
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Wie bereits zuvor beschrieben, geht das IQWiG in seiner Nutzenbewertung von Selexipag abweichend von Actelion davon aus, dass alle im Erkrankungsbild der PAH zugelassenen Wirkstoffe im Rahmen der patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie nach Maßgabe des Arztes zu berücksichtigen sind.</p> <p>Actelion ist weiterhin der Auffassung, dass nach eingehender Prüfung aller im Erkrankungsbild der PAH zugelassenen Arzneimittel</p>	<p>Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan und Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) (Sildenafil und Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol) sowie ein Stimulator der löslichen Guanylatyrase (sGC-S: Riociguat).</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.</p>

ausschließlich Iloprost zur Inhalation als mögliche Komponente der PIT verbleibt (und auch dieser Wirkstoff stellt nur für einen Teil der Anwendungspopulation die patientenindividuell optimierte Therapie dar).

Eine separat für die Nutzenbewertung von Macitentan durchgeführte systematische Literaturrecherche hatte ergeben, dass derzeit keine Studie existiert, in der die patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung aller zugelassenen Arzneimittel vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist.

Sollte der G-BA der Auffassung des IQWiG folgen, dass alle zugelassenen Arzneimittel im Rahmen der PIT zu berücksichtigen sind, dann wäre der Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT im Erkrankungsbild der PAH mit der derzeit vorhandenen Evidenz grundsätzlich nicht möglich.

Darüber hinaus erscheint es aus verschiedenen Gründen unmöglich eine direkt vergleichende Studie von Selexipag und der zVT „patientenindividuelle Therapie“ durchzuführen. Aber selbst wenn die Durchführung doch möglich wäre, dann wären die Ergebnisse dieser Studie aller Voraussicht nach hoch verzerrt und nicht sinnvoll interpretierbar.

Begründung

Derzeit existieren keine Studien, die einen direkten oder indirekten Vergleich von Selexipag und der patientenindividuellen Therapie ermöglichen

Auf S. 7 seiner Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG, dass seiner Auffassung nach die „Einschränkung des pU auf Iloprost als einzige Option einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie sowie die nachfolgende Aufteilung der Population [...] nicht sachgerecht“ ist, sondern dass vielmehr „alle im Anwendungsgebiet von Selexipag zugelassenen Arzneimittel zu berücksichtigen sind“ (S. 16). Abweichend von

Als zweckmäßige Vergleichstherapie sollen bevorzugt Therapien herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Es liegen zwei Beschlüsse zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Macitentan vom 17. Juli 2014 und Riociguat vom 16. Oktober 2014 vor. Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um Orphan Drugs. Bei Macitentan wird zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Selexipag am 15. Dezember 2016 eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 Satz 11 SGB V durchgeführt, da der Umsatz in der gesetzlichen Krankenversicherung 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten überschritten hat.

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

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

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

Actelion (vgl. ersten Stellungnahmepunkt) betrachtet das IQWiG hierbei auch die Wirkstoffe aus der Wirkstoffklasse der ERA und der PDE-5-I als mögliche Komparatoren im Rahmen der zVT „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus“.

Für die Erstellung des Nutzendossiers von Macitentan zur erneuten Nutzenbewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Mio. € hatte Actelion im Zeitraum von August bis September 2016 eine systematische Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trials*, RCT) durchgeführt, in denen in zumindest einem Arm die vom G-BA definierte patientenindividuelle Therapie umgesetzt wurde. Diese systematische Recherche ergab, dass im Krankheitsbild der PAH keine Studien existieren, in denen in mindestens einem der Studienarme eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung aller zugelassenen Therapieoptionen vollständig oder auch nur annäherungsweise abgebildet ist [13]. Diese Erkenntnis wird letztlich auch durch die vom G-BA im Rahmen der Festlegung der zVT für Selexipag durchgeführte Recherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten bestätigt, denn für keine der dort aufgeführten Publikationen konnte eine Studie identifiziert werden, in der PIT abgebildet ist [14].

Lässt man die unterschiedlichen Auffassungen zur Berücksichtigung von ERA und PDE-5-I in der Nutzenbewertung von Selexipag außer Acht, so bestätigen die von Actelion und die vom G-BA durchgeführten Literaturrecherchen demnach Folgendes: es existiert keine Studie, die über einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT PIT im Erkrankungsbild der PAH ermöglicht.

Die Durchführung einer direkt vergleichenden Studie ist nicht möglich und würde auch nicht zu einem sinnvoll interpretierbaren Ergebnis führen

In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Perampanel aus 2014 beschreibt das IQWiG wie aus seiner Sicht eine direkt vergleichende Studie

Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann.

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

Für die Nutzenbewertung von Selexipag zieht der pharmazeutische Unternehmer die GRIPHON-Studie heran. Bei der GRIPHON-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Selexipag mit Placebo.

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

zu gestalten wäre, um einen Zusatznutzen eines zu bewertenden Arzneimittels gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nachweisen zu können (im Fall von Perampanel handelte es sich um eine individuelle Zusatztherapie) [15]. Demnach legt der behandelnde Arzt vor Randomisierung patientenindividuell fest, welche Therapie ein Patient für den Fall erhalten sollte, dass er in die Vergleichsgruppe randomisiert wird. Im Beispiel von Perampanel kann der Arzt als Kriterien für die Auswahl u. a. bekannte Pharmakoresistenzen, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen berücksichtigen. Es ist davon auszugehen, dass in anderen Anwendungsgebieten ggf. andere und/oder weitere Kriterien zu berücksichtigen wären. Anschließend an die Bestimmung der patientenindividuellen Vergleichstherapie werden die Patienten dann auf Interventions- oder Vergleichsgruppe randomisiert und gemäß ihrer Gruppenzuweisung behandelt. Anpassungen oder Veränderungen der Therapie sollten nach Ansicht des IQWiG auch im weiteren Verlauf möglich sein.

Für die Nutzenbewertung von Perampanel wäre die Durchführung einer Studie nach den Vorstellungen des IQWiG durchaus denkbar. Die generelle Möglichkeit der Durchführung eines solchen Studiendesigns in anderen Indikationen lässt sich daraus aber nicht ableiten. Die grundlegenden Begebenheiten der Nutzenbewertung von Perampanel sind durch eine vergleichsweise geringe Komplexität charakterisiert. Für die Nutzenbewertung ist es hier ausreichend Perampanel mit jeweils nur einem anderen, vom Arzt patientenindividuell festgelegten Wirkstoff auf Grundlage einer entsprechenden krankheitsspezifischen Basistherapie zu vergleichen. Des Weiteren unterscheiden sich die für die Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffe auch nur geringfügig in Bezug auf ihre Darreichungsformen und ihren Anwendungsmodus.

Die Behandlung der PAH ist hingegen durch eine sehr hohe Komplexität der Therapieoptionen gekennzeichnet. Nicht nur, dass im Erkrankungsbild eine Vielzahl verschiedener Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkzielen (Prostacyclin-, Endothelin- und Stickstoffmonoxid-Signalweg) und unterschiedlichen Darreichungsformen (oral, inhalativ, intravenös, subkutan) zur Verfügung stehen, diese Wirkstoffe können zudem auch noch

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

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

in jeweils unterschiedlichem Maße in ihrer Dosierung variiert werden (z. B. Titration vs. keine Titration). Je nach Erkrankungszustand des Patienten kommen darüber hinaus auch noch verschiedene Therapieregime (Monotherapie, initiale Kombinationstherapie, sequentielle Kombinationstherapie) zum Einsatz.

Verschiedene Gründe sprechen dafür, dass eine unter den Begebenheiten dieser komplexen Behandlungssituation durchgeführte, den Vorstellungen des IQWiG entsprechende Studie zwangsläufig zu einem nicht interpretierbaren Ergebnis führen muss:

- a. Aufgrund der verschiedenen Darreichungsformen der PAH-spezifischen Arzneimittel wäre die Verblindung einer Studie mit patientenindividueller Therapie ausschließlich über eine Abwandlung der Double-Dummy-Technik denkbar, in der jeder Patient für jede eigenständige Darreichungsform ein entsprechendes Placebo (oder das Verum) verabreicht würde. Konkret würde dies bedeuten, dass die Patienten neben oral einzunehmenden Tabletten nicht nur 6–9-mal täglich Placebo (oder Verum) inhalieren, sondern auch dauerhaft subkutan und intravenös infundiert werden müssten. Die subkutane und die intravenöse Darreichungsformen würden zudem jeweils einen invasiven Eingriff vor Einleitung der Therapie notwendig machen.

Da ein solches Therapieregime aber nicht nur schwierig in der logistischen Umsetzung wäre, sondern insbesondere auch dem Patienten in keiner Weise zumutbar ist, kann eine Studie in der PAH *de facto* nicht verblindet werden, wenn sie die patientenindividuelle Therapie untersuchen soll.

Bereits alleine durch die fehlende Verblindung entsteht ein bedeutendes Verzerrungspotential in der Interpretation der Ergebnisse. Dadurch, dass Arzt und Patient die tatsächliche Therapie bekannt sind und die im weiteren Studienverlauf vorgeschriebene Möglichkeit der Therapieänderung (z. B. aufgrund einer Unverträglichkeit) darüber hinaus nicht anhand objektiver, für alle Patienten gleichlautender Kriterien durchgeführt wird, sondern letztlich auf einer

weitere PAH-spezifische Therapie erhalten konnten. Diese Therapie war nicht beschränkt auf bestimmte Arzneimittel, umfasste damit also auch Iloprost. Ein Patienten-kollektiv, das nicht für Iloprost infrage kommt, wurde hier nicht identifiziert.

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

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

subjektiven, patientenindividuellen Entscheidung beruht, wird das Verzerrungspotential durch die fehlende Verblindung noch potenziert.

- b. Weiterhin ist fraglich, ob eine nach den Vorstellungen des IQWiGs durchgeführte Studie mit PIT überhaupt als randomisierte Studie zu werten wäre. Das vom IQWiG vorgeschlagene Studiendesign sieht einerseits zwar einen Randomisierungsschritt vor, ermöglicht andererseits durch die vorherige Festlegung der für jeden Patienten individuell optimierten Therapie jedoch – bewusst oder unbewusst – eine erhebliche Beeinflussung der Ergebnisse der Studie auch ohne Kenntnis der letztendlichen Behandlungsgruppe.

Im Fall von Selexipag hätte der Prüfarzt vor der Randomisierung patientenindividuell festzulegen, mit welchem Therapieregime und mit welchen Wirkstoffen der Patient in die Studie startet. Da Selexipag insbesondere auch in Kombinationstherapie zugelassen ist, müsste der Prüfarzt darüber hinaus patientenindividuell festlegen, ob und mit welchen Wirkstoffen Selexipag ggf. kombiniert würde, wenn der Patient in den Interventionsarm randomisiert wird.

Da keine objektiven Kriterien zur Einstellung der Therapie bestehen und zudem wie vom G-BA im Beratungsgespräch zu Selexipag bestimmt *„eine geeignete Studie keine starren Vorgaben oder Einschränkungen zur Arzneimittelauswahl des Arztes festlegen“* soll [16], ist der Arzt in dieser Situation letztlich vollkommen frei die aus seiner Sicht am besten geeignete Therapie zu wählen. Es ist ihm damit also auch möglich zu bestimmen, dass der Patient bei Randomisierung in den einen Arm seine bisherige Therapie beibehält (ggf. ergänzt durch Selexipag), während er im anderen Arm eine deutliche Anpassung der bisherigen Therapie erfährt. Ebenso ist auch nicht ausgeschlossen, dass der Prüfarzt für den einen Arm eine Monotherapie und für den anderen Arm eine Kombinationstherapie festsetzt.

Würde der Prüfarzt nun – bewusst oder unbewusst – bei allen seinen Patienten eine solche systematische Abweichung von der optimalen

Therapie in einer Behandlungsgruppe vornehmen, so könnte er damit auch ohne Kenntnis der Randomisierung einen starken Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen. Eine Studie, die einen solchen Einfluss ermöglicht, kann aber nicht mehr berechtigt als randomisiert bezeichnet werden. Es wäre damit also in keinem Fall sicher, ob die Ergebnisse der Studie den wahren Effekt des untersuchten Wirkstoffs abbilden.

- c. Selbst unter idealen Umständen, d.h. wenn der Arzt tatsächlich in allen Fällen die jeweils optimale Therapie für jeden Patienten festlegt, besteht dennoch die Gefahr, dass die Ergebnisse der Studie im Rahmen der Nutzenbewertung nicht sinnvoll interpretierbar sind. Angenommen das Prüfpräparat ist deutlich wirksamer als die zur Verfügung stehenden Vergleichspräparate. In dieser Situation würde der Prüfarzt im Interventionsarm beispielsweise eine Monotherapie als optimale Therapie ansetzen, während er beim gleichen Patienten im Vergleichsarm aber zum Ausgleich der geringeren Wirksamkeit der Vergleichspräparate eine Kombinationstherapie wählen würde. Für beide Fälle hätte der Arzt demnach eine optimale Therapie ähnlicher Gesamtwirksamkeit gewählt, was über alle Patienten betrachtet dazu führen würde, dass trotz höherer Wirksamkeit des Prüfpräparats ein Gruppenunterschied nicht nachweisbar wäre. Der wahre Effekt des Prüfpräparats wäre also effektiv durch den Vergleich zweier unterschiedlicher Therapieregime (hier Mono- vs. Kombinationstherapie) maskiert, eine objektive Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

Man könnte jetzt einwenden, dass der vom G-BA bestimmte Hinweis zur zVT, „*dass in Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden*“ sollen, dazu dienen sollte, gerade einen solchen Vergleich zweier Therapieregime auszuschließen. Dabei bleibt aber unklar, wie die Gleichheit der Therapieregime sichergestellt werden soll ohne gleichzeitig gegen die bereits weiter oben genannte Vorgabe der zVT zu verstoßen, demnach in der Studie keine starren Vorgaben oder Einschränkungen zur Arzneimittelwahl des Arztes festzulegen sind.

d. Von entscheidender Bedeutung bei der Interpretation von Ergebnissen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Bei der Durchführung einer Studie mit patientenindividueller Therapie im komplexen Therapieumfeld der PAH stellt dies aber eine zusätzliche Herausforderung dar. Es muss schließlich sichergestellt sein, dass für vergleichbare Therapiesituationen in allen teilnehmenden Zentren die gleichen Therapieoptionen wie in Deutschland zur Verfügung stehen und diese zudem auf die gleiche Weise eingesetzt werden. Als Folge daraus kann eine entsprechende Studie realistischer Weise nicht global durchgeführt werden, sondern ist im Wesentlichen auf Zentren in Deutschland beschränkt sowie auf solche, in denen ein mit Deutschland vergleichbarer Therapiestandard sichergestellt ist.

Hinzu kommt, dass für die Durchführung einer Studie mit aktivem Vergleich eine große Anzahl an Patienten rekrutiert werden müsste, um einen signifikanten Therapieeffekt bezogen auf patientenrelevante Endpunkte nachweisen zu können. Actelion geht davon aus, dass eine Patientenzahl im Bereich von etwa 4.000–5.000 Patienten benötigt würde um im Rahmen einer RCT die Überlegenheit von Selexipag gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nachzuweisen.

Wenn man bedenkt, dass die Durchführung der Studie aus den oben genannten Gründen im Wesentlichen auf deutsche Zentren beschränkt wäre, dann müsste selbst bei Heranziehen der im Dossier genannten und vermutlich überschätzten Obergrenze von ca. 11.000 Patienten mit PAH¹² in Deutschland etwa die Hälfte für die Studie rekrutiert werden. Nicht berücksichtigt ist hierbei, dass nicht alle Patienten mit PAH für eine Therapie mit Selexipag infrage kommen. Zudem werden sicherlich auch nicht alle infrage kommenden Patienten einer Studienteilnahme zustimmen.

¹² Einschließlich PKV-Patienten; nur Patienten in WHO-/NYHA-Klasse II und III

Insofern ist die Rekrutierung einer ausreichend großen Anzahl an Patienten innerhalb eines angemessenen Zeitraums für eine solche Studie in Deutschland realistischer Weise nicht möglich. Ein Ausweichen auf Studienzentren außerhalb von Deutschland würde aber zwangsläufig die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und damit die grundsätzliche Aussagekraft der Studie gefährden.

In Anbetracht der hier vorgebrachten Gründe erscheint es fraglich, ob eine Studie in dem vom IQWiG im Verfahren von Perampanel skizzierten Design im Erkrankungsbild der PAH überhaupt durchführbar ist, und wenn ja, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dieser Studie aller Voraussicht nach hoch verzerrt wären und im Rahmen der Nutzenbewertung nicht sinnvoll interpretiert werden könnten.

Zwar ist nach § 5 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nachzuweisen. § 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV enthält allerdings den allgemeinen Grundsatz, dass keine unmöglichen oder unangemessenen Anforderungen an den Nachweis des Nutzens angelegt werden können. Insbesondere können also keine Studien gefordert werden, die unter Anlegung der Maßstäbe der praktischen Lebenserfahrung nicht realisierbar sind. Aus gleichen Gründen sieht § 5 Abs. 5 Satz 2 AM-NutzenV vor, dass eine Bewertung eines Arzneimittels auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz erfolgen muss, wenn zum Bewertungszeitpunkt valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Soweit also das IQWiG Anforderungen an die Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Studienprogrammen stellt, muss dies dem Gebot der praktischen Realisierbarkeit unterliegen. Ausweislich seiner Nutzenbewertung hat sich das IQWiG mit dieser Frage jedoch nicht beschäftigt. Ein Zusatznutzen kann jedoch nicht unter reinen „Laborbedingungen“ ermittelt werden.

Actelion hat oben ausgeführt, dass der Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG ein falsches Verständnis

der arzneimittelrechtlichen Zulassung zugrunde liegt, da der Anwendungsbereich von Selexipag erst eröffnet ist, wenn die Behandlungsmöglichkeiten mit ERA und/oder PDE-5-I (d. h. sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie) vollständig ausgeschöpft sind. Selbst wenn man dem Verständnis des IQWiG folgen würde, dass der Anwendungsbereich von Selexipag auch schon dann eröffnet ist, wenn lediglich eine ERA- oder PDE-5-I-Monotherapie ausgeschöpft ist, ergeben sich verschiedene Behandlungskonstellationen und damit unterschiedliche Patientenpopulationen. Zu diesen unterschiedlichen Patientenpopulationen zählen auch die von Actelion oben dargestellten Populationen, d. h.

- die Patienten werden bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5-I behandelt,
- sie werden mit einem ERA oder einem PDE-5-I behandelt, aber die Hinzunahme der jeweils anderen Wirkstoffklasse in der vorliegenden Therapiesituation kommt nicht in Frage, oder
- die Patienten sind therapienaiv und kommen für die Behandlung mit ERA oder PDE-5-I nicht in Frage.

Diese drei Gruppen mögen unter Zugrundelegung der Auffassung des IQWiG nicht alle patientenindividuellen Optimierungen ausschöpfen, aber in diesen Fällen sind die Optimierungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft und es verbleibt bei diesen Patientengruppen bei den beiden dargestellten Reaktionsmöglichkeiten, nämlich entweder dem Einsatz von inhalativem Iloprost oder das abwartende Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung des Patienten. Deshalb erfüllt die von Actelion vorgenommene Operationalisierung die Bedingungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p><u>Aussage des IQWiG</u> <i>„Selexipag ist erstmalig zum 01.07.2016 in der Lauer-Taxe gelistet.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u> Selexipag ist erstmalig zum 15.06.2016 mit den Packungen à 60 Tabletten in der Lauer-Taxe gelistet. Dieses Datum ist gemäß § 35a Abs. 1 S. 3 SGB V und gemäß § 8 Nr. 1 5. Kapitel der G-BA-Verfahrensordnung identisch mit dem Beginn des Bewertungsverfahrens bzw. dem Vorlagezeitpunkt des Dossiers. Lediglich die Packung à 140 Tabletten Selexipag wurde erstmalig zum 01.07.2016 gelistet.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 26 f.	<p><u>Aussage des IQWiG</u> <i>„Der pU berechnet die Kosten für den Verbrauch einer Ampulle mit 2 ml pro Einzelinhalation. Unter Zugrundelegung eines Verbrauchs von einer Ampulle mit 1 ml pro Inhalation ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u> Iloprost wird inhalativ mit Hilfe eines geeigneten Inhalationsgerätes (Vernebler) verabreicht. Laut Fachinformation von Ventavis®</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).</p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler [9] kommen dafür grundsätzlich drei Inhalatorarten in Frage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HaloLite und Prodose, • Venta-Neb und • I-Neb-AAD. <p>Die Wirkstoffmenge pro Einzelinhalation kann je nach Inhalatorart variieren: Für HaloLite und Prodose sowie für den Venta-Neb-Inhalator empfiehlt die Fachinformation pro Einzelinhalation den Inhalt einer Ampulle mit 2 ml Ventavis®-Lösung für einen Vernebler in die Verneblerkammer zu geben. Lediglich bei der Wahl des Inhalators I-Neb-AAD ist laut Fachinformation 1 ml Ventavis ausreichend [9].</p> <p>Öffentliche Preisinformationen liegen derzeit lediglich für den Venta-Neb-Inhalator vor, bei dessen Anwendung in jedem Fall 2 ml Ventavis®-Lösung für den Vernebler notwendig sind. Vor diesem Hintergrund wurde die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Iloprost zur Inhalation unter der Annahme durchgeführt, dass 2 ml pro Einzelinhalation mit dem Venta-Neb-Inhalator verbraucht werden. Hier stellt die Packung à 300x 2 ml Ventavis® (PZN: 03478825) die aus Sicht der GKV wirtschaftlichste Packung dar. Demgegenüber würde die Zugrundelegung eines Verbrauchs von 1 ml eine</p>	<p>Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p> <p>Wenn die empfohlene Erhaltungsdosierung als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurden hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Mögliche Auftitrungen und Anfangsdosierungen wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Kosten für Iloprost werden im vorliegenden Verfahren spezifisch für die Verwendung mit dem Venta-Neb-Inhalator dargestellt. (s. zusätzliche GKV-Leistungen). Für diesen Inhalator muss pro Einzelinhalation eine 2-ml Ampulle verwendet werden. Diese wird daher hier aufgeführt. Die Kosten für Iloprost bei der Verwendung eines Inhalators, der eine 1 ml Ampulle erfordert, sind entsprechend niedriger.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschätzung darstellen, da die Kosten des I-Neb-AAD-Inhalators unberücksichtigt bleiben würden.</p> <p>Unterstützt wird die Wahl dieser Berechnungsgrundlage von den Inhalten des Gutachtens „Therapie und Versorgung mit Iloprost inhalativ in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie“ der Uniklinik Köln. Hier wurde ebenfalls ein Verbrauch in Höhe von 2 ml Ventavis®-Lösung und die Verwendung des Venta-Neb-Inhalators mit entsprechender Kostenangabe berichtet [17].</p>	
S. 27	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>„Die vom pU berechneten Kosten für diese zusätzlichen Leistungen sind auf Basis der vom pU eingereichten Unterlagen nicht nachvollziehbar, z. B. die Auswahl des „günstigsten“ Inhalators auf Basis des Gutachtens der Uniklinik Köln.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Die Fachinformationen der Prostanoiden (Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol) liefern nicht alle für das Modul 3.3 „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ erforderlichen Informationen. So lässt sich beispielsweise der Jahresdurchschnittsverbrauch mit Hilfe der jeweiligen Fachinformationen nicht eindeutig bestimmen, gleiches gilt für die mit der Applikation einhergehenden zusätzlich notwendigen Leistungen, die ärztlicher oder technischer</p>	<p>Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inhalator notwendig. In der Fachinformation werden folgende Optionen aufgeführt: HaloLite, Prodose, Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System. Nur der Venta-Neb-Inhalator sowie das I-Neb-AAD-System sind in der Lauer-Taxe gelistet, allerdings ist ausschließlich für den Venta-Neb-Inhalator eine Preisinformation verfügbar, so dass dieser Inhalator hier exemplarisch aufgeführt wird. Der Inhalator zum Preis von 1400 Euro wird einmalig zum Verbleib beim Patienten berechnet. Kosten für das Verbrauchsmaterial in Höhe von 889,85 Euro fallen alle 3 Monate an. Die Vertragspreise der jeweiligen Kassen können hiervon abweichen. Bezogen auf ein Jahr belaufen sich die Kosten für das Verbrauchsmaterial auf 3559,40 Euro. Insgesamt ergeben sich damit für den Inhalator und das</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Natur sein können. Auch die stationären Kosten, die bei der Therapieinitiierung zu Lasten der GKV jeweils anfallen, können mit Hilfe der Fachinformationen nur unvollständig bestimmt werden [9, 18, 19].</p> <p>Um die Versorgung und den Therapieansatz mit Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol im klinischen Alltag besser nachvollziehen zu können, wurden daher Experten des Uniklinikums Köln um Gutachten ersucht. Sie beschreiben jeweils die Höhe der Arzneimittelkosten, identifizieren und quantifizieren zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie weitere Ressourcenverbräuche, die bei der Gabe der Prostanoiden anfallen (z.B. Kosten für die häusliche Krankenpflege) [17, 20-22].</p> <p>Die Kostenermittlung in Modul 3.3 erfolgt auf Grundlage dieser Informationen. Somit wird gewährleistet, dass die aus Sicht der GKV tatsächlich entstehenden Kosten, die direkt mit der Anwendung (entweder inhalativ, intravenös oder subkutan) im Zusammenhang stehen, auf Basis von mit der Anwendung in der PAH erfahrenen Experten dargestellt und bepreist werden konnten.</p>	<p>Verbrauchsmaterial 4959,40 Euro für das erste Jahr. In den darauffolgenden Jahren fallen nur noch Kosten für das Verbrauchsmaterial an.</p>

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><i>Der pU formuliert eine abweichende Fragestellung. Der pU gibt zwar zunächst an, eine patientenindividuelle medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus zu wählen. Anders als der G-BA verzichtet der pU aber auf den Zusatz, dass diese Therapie patientenindividuell optimiert sein sollte.“</i></p> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Es handelt sich hierbei vermutlich um ein Missverständnis, dass durch eine fehlerhafte Darstellung der zVT in Abschnitt 3.1 des Nutzendossiers entstanden ist. Fälschlicherweise wurde in diesem Abschnitt in der Benennung der zVT der Zusatz „optimiert“ ausgelassen.</p> <p>Seitens Actelion sollte damit aber keine Abweichung von der vom G-BA festgelegten zVT ausgedrückt werden. Dies ist auch deutlich erkennbar an der Darstellung der zVT in anderen Abschnitten des Dossiers, beispielsweise in Abschnitt 1.4 „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ oder in Abschnitt 4.2.1 „Fragestellung“. Hier ist in allen Fällen der Zusatz „optimiert“ enthalten.</p> <p>Genauso soll auch der im Dossier und in dieser Stellungnahme verwendete Ausdruck „patientenindividuelle Therapie“ keine</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abweichung von der zVT suggerieren, sondern ist lediglich eine semantische Verkürzung des vollständigen Ausdrucks „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“, deren ausschließlicher Zweck die vereinfachte Darstellung im Text ist.	

Literaturverzeichnis

Neben den untenstehend angegebenen Referenzen wurden auch das Nutzendossier von Selexipag (Uptravi®) und die dort zitierten Studienberichte zur Zulassung von Selexipag als Quellen herangezogen. Aufgrund der Größe der entsprechenden Dateien und der Tatsache, dass die genannten Dokumente dem G-BA bereits vorliegen, wurde auf eine erneute Übersendung verzichtet.

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis handelt es sich bei den Referenzen **5, 13, 17, 20, 21 und 22** um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Actelion bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungsverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "_BG" gekennzeichnet.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 433 – Selexipag (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 15.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1528/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selexipag_D-236.pdf.
2. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Uptravi®; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 19.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Pfizer (2005): Revatio® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 19.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Adcirca® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2013 [Zugriff: 19.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2015): GRIPHON-Studie - Auswertung der PAH-spezifischen Begleitmedikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. VERTRAULICH.
6. 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.
7. 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.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH (2014): Adempas® 2,5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 26.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Bayer Vital GmbH (2003): Ventavis® 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 21.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2002): Tracleer® 62,5 mg / 125 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 22.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2013): Opsumit® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 22.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008): Volibris® 5 mg/10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2015 [Zugriff: 22.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Macitentan (Opsumit®) - Modul 4A (zur formalen Vorprüfung eingereichte Version, Änderungen in der finalen Einreichung vorbehalten). VERTRAULICH.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2015-B-021 Selexipag - Stand: April 2015.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014): IQWiG-Berichte – Nr. 235 – Perampanel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 26.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-516/2014-08-13_A14-16_Perampanel_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-021. Wirkstoff: Selexipag.
17. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Iloprost inhalativ in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.
18. OMT Med GmbH & Co. KG (2012): Remodulin 10 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: August 2014 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Panmedica (2011): Epoprostenol-Rotexmedica 1,5 mg; Fachinformation. Stand: Juli 2015 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Treprostinil subkutan in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.
21. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Treprostinil intravenös in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.
22. Uniklinik Köln (2015): Therapie und Versorgung mit Epoprostenol in der Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Gutachten der Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin.

5.2 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	30. 09. 2016
Stellungnahme zu	Selexipag - 2016-06-15-D-236
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWIG Nutzen-be- wertung, S. 29.	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Hersteller beziffert die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 644 bis 9.575 Patienten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir schließen uns der Anmerkung des IQWIG's auf S. 29 an, wonach bei dieser Untergrenze von einer Unterschätzung und bei dieser Obergrenze von einer Überschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen ist, und verweisen auf die Angaben im Herstellerdossier (2.429 Patienten) bzw. GBA-Beschluss (580 bis 7.850 Patienten) des Verfahrens zu Riociguat (Vorgangsnummer 2014-05-01-D-103).</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Datum	05.10.2016
Stellungnahme zu	Selexipag/Uptravi® Vorgangsnr. 2016-06-15-D-236
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Autoren nehmen nachfolgend als Repräsentanten der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) Stellung zu der am 15.09.2016 veröffentlichten Bewertung von Selexipag durch das IQWiG. Für die umfassende Bewertung ist eine generelle Stellungnahme zur medikamentösen Therapie der PAH in Deutschland unter Einbeziehung der Leitlinien-gerechten Risikostratifizierung, der Erstlinien-Therapie sowie der sequentiellen Kombinationstherapie bei vorbehandelten Patienten notwendig.</p>	
<p>Medikamentöse Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) in Deutschland</p> <p>Die medikamentöse Therapie der PAH in Deutschland basiert auf den 2015 publizierten Europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Pulmonalen Hypertonie [1, 2] sowie den aktuellen Empfehlungen der 2. Kölner Konsensus-Konferenz, die im Juni 2016 stattfand. Letztere sind noch nicht publiziert, befinden sich aber derzeit im Druck (ausführlicher Text in der <i>Deutschen Medizinischen Wochenschrift</i> sowie kürzere Zusammenfassung im <i>Deutschen Ärzteblatt</i>). Die Kölner Konsensus-Konferenz ist für die Therapie der PAH in Deutschland von besonderer Bedeutung, da hier Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie) gemeinsam und im Konsens Therapieempfehlungen ausarbeiten. Diese basieren auf den Europäischen Leitlinien und passen diese an die speziellen Begebenheiten in Deutschland an. Die Datenlage zu Selexipag ist sowohl in die Europäischen Leitlinien als auch die Empfehlungen der 2. Kölner Konsensus-Konferenz eingeflossen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risikostratifizierung bei PAH</p> <p>Die Risikostratifizierung der PAH spielt eine entscheidende Rolle bei sämtlichen Therapie-entscheidungen und wird daher hier kurz vorgestellt. Ausgehend von klinischen Befunden, Laborparametern, Bildgebung des Herzen und invasiv per Rechtsherzkatheter gemessenen hämodynamischen Parametern werden Patienten aufgrund der erwarteten 1-Jahres-Sterblichkeit in drei Risikogruppen unterteilt: Niedriges Risiko mit einer erwarteten 1-Jahressterblichkeit <5%, intermediäres Risiko mit einer erwarteten 1-Jahressterblichkeit von 5-10% und hohes Risiko mit einer erwarteten 1-Jahressterblichkeit >10% (Abb. 1). Die WHO-Funktionsklassen II und III entsprechen im Wesentlichen Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko.</p> <p>Die entscheidenden Ziele der PAH-Therapie sind, Patienten in den Niedrig-Risiko-Bereich zu bringen und dort zu halten und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Abb 1. Risikostratifizierung bei PAH (2. Kölner Konsensuskonferenz; Hoepfer MM et al., Deutsche Medizinische Wochenschrift; im Druck)</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prognoseparameter (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	geringes Risiko (<5 %)	intermediäres Risiko (5–10 %)	hohes Risiko (>10 %)	
Klinische manifeste Rechtsherzinsuffizienz	nein	nein	ja	
Fortschreiten der Beschwerden	nein	langsam	schnell	
Synkopen	keine	gelegentlich, orthostatisch oder bei ungewöhnlicher körperliche Belastung	gehäuft, schon bei geringer körperliche Belastung	
WHO Funktionsklasse	I/II	III	IV	
6-Minuten-Gehstrecke	>440 m	165–440 m	<165 m	
Spiroergometrie	▶ Peak VO ₂ > 15 ml / min / kg (> 65 % des Sollwerts) ▶ VE / VCO ₂ -Slope < 36	▶ Peak VO ₂ 11–15 ml / min / kg (> 65 % des Sollwerts) ▶ VE / VCO ₂ -Slope 36–44	▶ Peak VO ₂ < 11 ml / min / kg (> 65 % des Sollwerts) ▶ VE / VCO ₂ -Slope > 44	
BNP-Serumspiegel	< 50 ng / l	50–300 ng / l	> 300 ng / l	
NT-proBNP-Serumspiegel	< 300 ng / l	300–1400 ng / l	> 1400 ng / l	
Kardiale Bildgebung (Echokardiografie, cMRT)	▶ RA-Fläche < 18 cm ² ▶ kein Perikarderguss	▶ RA-Fläche 18–26 cm ² ▶ kein / minimaler Perikarderguss	▶ RA-Fläche > 26 cm ² ▶ Perikarderguss	
Hämodynamik	▶ RA < 8 mmHg ▶ CI > 2,5 l / min / m ² ▶ SvO ₂ > 65 %	▶ RA 8–14 mmHg ▶ CI 2,0–2,4 l / min / m ² ▶ SvO ₂ 60–65 %	▶ RA > 14 mmHg ▶ CI < 2,0 l / min / m ² ▶ SvO ₂ < 60 %	
<p>VO₂: maximale Sauerstoffaufnahme, VE / CO₂-Slope: CO₂-Atemäquivalent, BNP: "brain natriuretic peptide", NT-proBNP: N-terminales Fragment des BNP, RA: rechter Vorhof, CI: Herzindex, SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung</p>				
<p>Die Risikostratifizierung hat entscheidenden Einfluss auf Therapieentscheidungen im klinischen Alltag. Patienten in der Hochrisikogruppe sollten nach den Therapieempfehlungen mit einer Kombinationstherapie inklusive <u>parenteralem</u> Prostanoid behandelt werden. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich daher ausschließlich auf Patienten der niedrigen und intermediären Risikokategorie, da eine Therapie mit Selexipag sowohl nach Datenlage als auch aufgrund der Leitlinien-Empfehlungen primär für diese Patienten in Frage kommt.</p>				
Empfehlungen zur Erstlinientherapie der PAH				Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Europäischen PH Leitlinien empfehlen zur Erstlinientherapie der PAH entweder eine Monotherapie oder eine orale Kombinationstherapie [1,2]. Für die Monotherapie sind grundsätzlich alle zugelassenen Substanzen empfohlen, inklusive Selexipag. Für die initiale Kombinationstherapie werden Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) empfohlen. Letztere Empfehlung basiert im Wesentlichen auf den Daten der AMBITION-Studie [3]. Selexipag wird an dieser Stelle nicht erwähnt.</p> <p>Die Empfehlungen der 2. Kölner Konsensus-Konferenz weichen von den Europäischen Leitlinien insofern ab, als dass sie zwischen „typischer PAH“ (keine relevanten kardio-pulmonalen Begleiterkrankungen) und „atypischer PAH“ (relevante kardio-pulmonale Begleiterkrankungen; exakte Diagnose trotz Erfüllen der hämodynamischen Kriterien unsicher) unterscheiden. Diese Unterscheidung soll der wissenschaftlichen Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der gezielten PAH-Therapien unter Berücksichtigung der in Studien eingeschlossenen Patienten und der in Deutschland auftretenden Phänotypen der PAH gerecht werden. Dies dient insbesondere dazu, einem unkritischen Einsatz von Kombinationstherapien bei älteren Patienten mit pathophysiologisch nicht eindeutig klassifizierbarer PAH entgegenzuwirken. Die 2. Kölner Konsensus-Konferenz empfiehlt für Patienten mit „typischer“ PAH (keine relevanten kardio-pulmonalen Begleiterkrankungen) und niedrigem bzw. intermediärem Risiko gemäß eindeutiger Evidenzlage grundsätzlich eine initiale bzw. frühe orale Kombinationstherapie mit einem ERA und einem PDE5i bzw. einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGCs). Auch hier wird Selexipag nicht als Therapieoption erwähnt.</p> <p>Es besteht in Deutschland Konsens, dass Selexipag aktuell <u>keine</u> Rolle in der Erstlinientherapie der PAH spielt. Dies könnte sich ändern, wenn</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Ergebnisse der kürzlich gestarteten TRITON-Studie (clinicaltrials.gov Identifier NCT02558231) vorliegen. Jedoch werden die Ergebnisse dieser Studie nicht vor 2018 erwartet.</p>	
<p>Empfehlungen zur sequentiellen Kombinationstherapie bei vorbehandelten Patienten</p> <p>Bei Patienten, bei denen die o.g. Therapieziele unter der initialen Therapie nicht erreicht werden, wird eine sequentielle Kombinationstherapie empfohlen. Es gibt für die PAH zwei randomisierte, kontrollierte Langzeitstudien, die diese Empfehlung mit Evidenz unterlegen können:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) In der SERAPHIN-Studie konnte Macitentan, ein ERA, bei Patienten, die mit einem PDE5i vorbehandelt waren, die Krankheitsprogression gegenüber Placebo signifikant verzögern [4] (die Verfasser möchten an dieser Stelle anmerken, dass der GBA für Macitentan einen Zusatznutzen bescheinigt hat, obgleich der Studienaufbau und die Evidenzlage praktisch identisch zu der von Selexipag ist). (ii) In der GRIPHON-Studie verzögerte Selexipag, ein oraler Prostacyclin-Rezeptor-Agonist, signifikant die Krankheitsprogression, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten therapie-naiv waren (20.4%, HR 0.57, 99% CI 0.32-1.03) oder vorbehandelt mit ERA (14.7%, HR 0.66, 99% CI 0.32-1.35), PDE5i (32.4%, HR 0.58, 99% CI 0.37-0.91) oder einer Kombination beider Substanzen (32.5%, HR 0.63, 99% CI 0.39-1.01). Bei den oben angegebenen Konfidenzintervallen 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handelt es sich für alle Gruppen um 99% Konfidenzintervalle, so dass die p-Werte für alle Subgruppen <0.05 betragen [5].</p> <p>Selexipag ist damit die einzige Substanz, für die ein positiver Effekt auf den Langzeitverlauf der Erkrankung nachgewiesen wurde bei Patienten, die bereits mit einer ERA/PDE5i-Kombinationstherapie vorbehandelt waren. Damit eröffnet sich für diese Patientengruppe erstmalig die Option einer Evidenz-basierten Patienten-individuellen Therapieoptimierung. Daraus ergibt sich ein Alleinstellungsmerkmal von deutlicher klinischer Relevanz, welches die Verfasser aus Sicht klinisch tätiger Ärzte mit einem deutlichen Zusatznutzen bewerten. Sowohl die europäischen Leitlinien als auch die 2. Kölner Konsensus-Konferenz empfehlen den Einsatz von Selexipag als Therapieoption insbesondere für Patienten, die sich trotz ERA/PDE5i Kombinationstherapie noch in der intermediären Risikokategorie befinden. Für diese Patientengruppe ist daher die Nutzenbewertung des IQWiG (Tabellen 3, 5) aus Sicht der Verfasser <u>nicht</u> angemessen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Spezielle Aspekte zur Nutzenbewertung durch das IQWiG und Kommentierung durch die DGK:</p> <p>Mit gebührendem Respekt für die Arbeit des IQWiG haben die Autoren den Eindruck, dass das Institut für seine Bewertung von Selexipag keine geeignete Basis hatte. Wir halten die gewählte Methodik für ungeeignet zur Bewertung einer Substanz, die für eine seltene Erkrankung eingesetzt wird und für die es keine adäquaten Vergleichstherapien gibt. Die Verfasser können insbesondere der Interpretation der Daten der GRIPHON-Studie, der Einschätzung des Stellenwertes von Selexipag im Kontext des Zulassungsstatus und des Risiko-basierten Behandlungskonzepts in Abhängigkeit vorbestehender PAH-Therapien, sowie der Definition von „Vergleichstherapien“ durch das IQWiG nicht folgen. Insbesondere vermissen wir eine adäquate Bewertung der großen Unterschiede für die Praxis zwischen einer oralen Therapie, wie im Falle von Selexipag, gegenüber einer inhalativen, subkutanen oder intravenösen Therapie, wie bei den bisher zugelassenen Prostanoiden. Hier ist aus klinischer Sicht eine weitaus differenziertere Bewertung notwendig. Im Einzelnen nehmen wir daher wie folgt Stellung:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Zulassungsstatus in Abhängigkeit einer vorbestehenden PAH-Therapie: Die Verfasser stimmen der Einschätzung des IQWiG zu, dass die Zulassung von Selexipag auch Patienten einschließt, die mit einer ERA- bzw. PDE5i-Monotherapie nicht ausreichend behandelt sind. Sie weisen jedoch darauf hin, dass die Empfehlungen der 2. Kölner Konsensus-Konferenz einer Kombinationstherapie aus ERA und PDE5i den Vorzug geben, und die Indikation für Selexipag vornehmlich bei Patienten sehen, die unter dieser Kombinationstherapie weiterhin ein intermediäres Risiko aufweisen. Für diese Patienten besteht sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit/Evidenzlage [5] als auch unter wirtschaftlichen Aspekten (Verhinderung von Hospitalisierungen) ein deutlicher Zusatznutzen. Als Ausnahmen für den früheren Einsatz von Selexipag sind allenfalls Patienten anzusehen, die eine der anderen Substanzgruppen nicht vertragen.</p> <p>Kommentar / Empfehlungen der DGK:</p> <ol style="list-style-type: none"> Kein Zusatznutzen für Selexipag im Rahmen der First-line-Therapie der PAH Empfohlene First-Line Therapie bei „typischer PAH“: ERA plus PDE5i (oder sGC-Stimulator) 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Selexipag zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen, ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Patienten unter vorbestehender Kombinationstherapie aus ERA + PDE5i/SGC-S mit weiterhin intermediärem Risiko: deutlicher Zusatznutzen für Selexipag [5].</p> <p>4. Patienten mit „typischer PAH“ in der Hochrisiko-Gruppe: Kein Stellenwert für Selexipag, da Indikation für parenterale Prostanoiden [1,2].</p>	
	<p>2. Methodik der Nutzenbewertung durch das IQWiG: Das IQWiG bewertet den Stellenwert von Selexipag auf Basis einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ und zieht hierfür eine „patientenindividuelle optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“ heran. Jedoch bleibt unklar, was genau diese Vergleichstherapie im vorliegenden Fall sein soll. Wir weisen eindringlich darauf hin, dass sich die aus klinischer Sicht relevante Vergleichstherapie aus dem jeweiligen Patientenstatus, der Risikokonstellation und der bestehenden PAH-Vortherapie ergibt. Daher sind die oben dargelegten Details zur PAH-Therapie in Deutschland sowie zur Risikostratifizierung und sequenziellen Kombinationstherapie für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Selexipag durchaus relevant.</p> <p>Die Verfasser stimmen mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass die vom pharmazeutischen Unternehmen angeführte Therapie mit inhalativem Iloprost als Vergleichstherapie nicht geeignet ist. Inhalatives Iloprost wird in Deutschland zunehmend zurückhaltend</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingesetzt, was nicht zuletzt darauf zurückzuführen ist, dass es für diese Substanz keinen Wirksamkeitsnachweis gibt bei Patienten, die bereits mit einer ERA/PDE5i-Kombinationstherapie vorbehandelt sind. Gleiches gilt im Übrigen auch für alle anderen in Deutschland verfügbaren Prostacyclin-Analoga, also intravenöses Epoprostenol bzw. intravenöses/subkutanen Treprostinil.</p> <p>Entscheidend für die Beurteilung eines Zusatznutzens ist aus Sicht der Autoren der therapeutische Zugewinn bei Patienten, die bereits mit einer oralen Kombinationstherapie aus ERA plus PDE5i oder sGC-Stimulator behandelt sind. Für diese Patienten gibt es aktuell keine etablierte Therapie, die ihre Wirksamkeit unter Beweis stellen konnte.</p>	
	<p>3. Beurteilung der Zulassungsstudie GRIPHON: Das IQWiG betrachtet die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Studie GRIPHON für die Bewertung des Zusatznutzens von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet/relevant. Dies wird damit begründet, dass in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie) nicht adäquat umgesetzt wurde. Insbesondere ist die Studie aus Sicht des IQWiG nicht adäquat, weil sie nicht gegen inhalatives Iloprost und auch nicht gegen andere zugelassene PAH-Medikamente getestet hat. Aus klinischer und</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Selexipag zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen, ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wissenschaftlicher Sicht ist für die Verfasser nicht nachvollziehbar, warum eine große Phase III-Studie aufgrund einer in dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens genannten, fragwürdigen Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung nicht geeignet sein soll.</p> <p>Schon aus Praktikabilitätsgründen ist nicht nachvollziehbar, warum im Rahmen der Studie eine inhalative Therapie als Vergleichstherapie herangezogen werden soll. Allein die Verblindung solcher Therapien wäre nicht praktikabel. Außerdem ist die mindestens 6-mal tägliche Inhalation von Iloprost keinesfalls jedem Patienten zumutbar. Die gleiche Argumentation gilt prinzipiell auch für subkutane und intravenöse Applikation von Prostanoiden.</p> <p>Im Rahmen der GRIPHON-Studie (NEJM 2014; [5]) wurde Selexipag gegenüber Placebo bei Patienten mit PAH aller WHO-Klassen (zumeist jedoch Klasse II oder III) untersucht, welche therapie-naiv, oder vorbehandelt mit ERA, PDE5i oder der Kombination aus ERA/PDE5i sein konnten. Die Studie hat insgesamt eine relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt gegenüber Placebo von 40% gezeigt (HR 0.60; 99% CI 0.46–0.78, p<0.0001). Im Hinblick auf das Studiendesign ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine internationale Multicenterstudie in Ländern mit unterschiedlichem Zulassungsstatus und unterschiedlicher Verfügbarkeit von PAH-Therapien handelte. Daher war weltweit der Einschluss von Patienten mit unterschiedlicher Vortherapie möglich und richtig. Zudem war die Testung</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Selexipag zieht der pharmazeutischen Unternehmer die GRIPHON-Studie heran. Bei der GRIPHON-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Selexipag mit Placebo. Gemäß Einschlusskriterien sollten erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahre mit symptomatischer PAH und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6MWT) von 50 m bis einschließlich 450 m zu Studienbeginn eingeschlossen werden. Es konnten Patienten aller WHO-Funktionsklassen (I bis IV) eingeschlossen werden. Der überwiegende Anteil der Patienten war allerdings der WHO-Funktionsklasse II (45,8 %) oder III (52,5 %) zuzuordnen. Insgesamt wurden 1156 symptomatische Patienten randomisiert (Behandlung mit Selexipag n=574 Patienten, Placebo n=582). Eine Begleittherapie mit ERA und / oder PDE-5-I war erlaubt, wenn die Patienten seit 3 Monaten vor Studienbeginn eine stabile Dosierung erhalten haben. Die Dosierung durfte bis zur Woche 26 der Studienbehandlung nicht verändert werden. Ungefähr 80 % der eingeschlossenen Patienten waren mit einer solchen PAH-spezifischen Therapie vorbehandelt. Die Behandlungsphase endete mit dem Eintreten eines Ereignisses des primären Endpunkts (Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Morbiditäts- bzw. Mortalitäts-Ereignis), dem vorzeitigen Abbruch der Therapie oder dem Studienende.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber Placebo wissenschaftlich korrekt. Für Deutschland ist aufgrund der o.g. Besonderheiten insbesondere die Subgruppe von Patienten relevant, die bereits mit einer Kombinationstherapie aus ERA und PDE5i vorbehandelt waren. Dies traf für etwa ein Drittel der in GRIPHON eingeschlossenen Patienten zu (32.5%, n = 376), bei denen sich ein der Gesamtstudie entsprechender Vorteil von Selexipag gegenüber Placebo zeigte (HR 0.63, 99% CI 0.39-1.01; p<0.05). Es handelt sich hierbei also um eine relevante Patientenzahl mit eindeutigem Ergebnis (zum Vergleich: SERAPHIN-Studie (NEJM 2013; [4]) zu Macitentan; insgesamt n = 743; davon vorbehandelt n = 472; AMBITION-Studie (NEJM 2015; [3]) zu Ambrisentan plus Tadalafil versus Monotherapie; insgesamt n = 500; Kombination n = 253; Ambrisentan mono n = 126; Tadalafil mono n = 121). Die Studie ist aus Sicht der Verfasser daher sehr wohl geeignet, einen Zusatznutzen für Selexipag – speziell im Kontext der Vortherapie mit ERA/PDE5i – zu belegen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer führt im vorgelegten Dossier sowie in der Stellungnahme aus, dass im Anwendungsgebiet von Selexipag ausschließlich Iloprost zur inhalativen Anwendung als möglicher Komparator infrage komme. Jedoch sei Iloprost einerseits nicht bei allen Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag zugelassen und andererseits übersteigen bei einigen Patienten die mit der Behandlung mit Iloprost einhergehenden Belastungen und Risiken den Nutzen der Behandlung. Für diese Patienten verbleibe für den behandelnden Arzt alternativ zu Selexipag als einzige Therapieoption das abwartende Vorgehen bis zur Verschlechterung der Erkrankung. Daher unterteilt der pharmazeutische Unternehmer im vorgelegten Dossier alle Patienten im Anwendungsgebiet in eine Teilpopulation, für die Iloprost als alleinige Therapieoption infrage komme, sowie in eine Teilpopulation mit Patienten, für die Iloprost <u>nicht</u> infrage komme und für die daher lediglich ein abwartendes Vorgehen bis zu Verschlechterung der PAH zur Verfügung stehe.</p> <p>Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass zum einen Iloprost die alleinige Therapieoption im Anwendungsgebiet sei und zum anderen die GRIPHON-Studie jenes Patientenkollektiv abdecke, für die Iloprost nicht infrage komme, kann nicht gefolgt werden. Bei den eingeschlossenen Patienten in der GRIPHON-Studie waren ca. 20 % bei Studienbeginn therapienaiv; etwa die Hälfte der Patienten (Selexipag-Gruppe 49,3 %, Placebogruppe 44,9 %) erhielt</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vor Studienbeginn eine Monotherapie mit einem ERA oder PDE-5-I. Eine Kombinationstherapie aus ERA + PDE-5-I erhielten 31,2 % bzw. 33,8 % der Patienten. Für die therapienaiven Patienten kann nicht nachvollzogen werden, weshalb sie nicht für eine (Mono-)Therapie mit ERA oder PDE-5-I/sGC-S infrage kommen. Ebenso ist unklar, weshalb Patienten mit einer Monotherapie bei Studienbeginn, nicht auch einer Kombinationstherapie (ERA + PDE-5-I oder sGC-S) zugeführt werden können. Somit muss davon ausgegangen werden, dass für ca. 2/3 der Studienpopulation eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus im Sinne einer Monotherapie mit ERA oder PDE-5-I oder sGC-S bzw. einer Zweifach-Kombinationstherapie dieser Wirkstoffe möglich gewesen wäre. Diese Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erfolgt.</p> <p>Für die verbleibenden Patienten, die zu Beginn der GRIPHON-Studie mit einer Kombinationstherapie aus ERA + PDE-5-I stabil behandelt worden sind, liegen keine Informationen vor, ob eine Therapieeskalation angezeigt war. Da die Zulassung von Selexipag von einer unzureichenden Kontrolle ausgeht, sollte in dieser Situation eine zusätzliche Therapieoption eingesetzt werden. Für Patienten in der Funktionsklasse III liegt eine Zulassung von inhalativem Iloprost vor. Es ist nicht nachvollziehbar, welche bzw. wie viele Patienten in der</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studie nicht für Iloprost infrage kamen und für die daher lediglich ein abwartendes Vorgehen bis zu Verschlechterung der PAH zur Verfügung stand. Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass bei Verschlechterung der Erkrankung (also dem Erreichen einer Komponente des kombinierten primären Endpunkts und damit Ende der Behandlungs- und Beobachtungsphase der Studie), die Patienten eine weitere PAH-spezifische Therapie erhalten konnten. Diese Therapie war nicht beschränkt auf bestimmte Arzneimittel, umfasste damit also auch Iloprost. Ein Patientenkollektiv, das nicht für Iloprost infrage kommt, wurde hier nicht identifiziert.</p> <p>Es bleibt festzuhalten, dass eine Diskrepanz besteht zwischen der Behandlungssituation der GRIPHON-Studie und dem zugelassenen Anwendungsgebiet.</p> <p>Zusammenfassend ist eine Behandlung mit Placebo für einen überwiegenden Teil der Patienten in der Studie nicht sachgerecht und stellt zudem nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Daher eignet sich die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie nicht, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Kommentar / Stellungnahme der DGK zur Beurteilung der Vergleichstherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ERA (Macitentan, Ambrisentan, Bosentan), PDE5i (Sildenafil, Tadalafil): Beurteilung als Vergleichstherapien irrelevant, da diese Therapien (Kombination ERA + PDE5i) laut Therapieempfehlungen für Deutschland als „First line“ Therapien gesetzt sind, und Selexipag erst zur weiteren Therapieeskalation eingesetzt werden soll. • sGC-Stimulator (Riociguat): Beurteilung als Vergleichstherapie irrelevant, da Riociguat nicht gemeinsam mit einem PDE5i eingesetzt werden kann, und der Behandler im Rahmen der initialen Kombinationstherapie zwischen PDE5i und sGC-Stimulator als Kombinationspartner für einen ERA auswählen muss. • Inhalatives Iloprost: Nicht als Vergleichstherapie geeignet, da keine Daten zur Kombinationstherapie zusätzlich zu ERA + PDE5i vorliegen. Zudem ist eine 6-mal tägliche Applikation mit einer oralen Therapie praktisch nicht vergleichbar. • Parenterale Prostanoid e (Epoprostenol, Treprostinil): Nicht als Vergleichstherapie geeignet, da diese nach 	<p>Zugelassen im Anwendungsgebiet sind Wirkstoffe folgender Wirkstoffklassen: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan und Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-I) (Sildenafil und Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol) sowie ein Stimulator der löslichen Guanylatyclase (sGC-S: Riociguat).</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie sollen bevorzugt Therapien herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Es liegen zwei Beschlüsse zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Macitentan vom 17. Juli 2014 und Riociguat vom 16. Oktober 2014 vor. Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um Orphan Drugs. Bei Macitentan wird zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Selexipag am 15. Dezember 2016 eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 Satz 11 SGB V durchgeführt, da der Umsatz in der gesetzlichen Krankenversicherung 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten überschritten hat.</p> <p>Im Ergebnis der Nutzenbewertungen wurde im Beschluss vom 17. Juli 2014 zu Macitentan zur Behandlung erwachsener Patienten</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinien-Empfehlungen insbesondere bei Hochrisiko-Patienten indiziert sind. Auch hier gilt zudem das Argument der nicht-praktikablen Vergleichbarkeit.</p>	<p>mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II bis III als Monotherapie oder in Kombination ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Für Riociguat zur Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde im Beschluss vom 16. Oktober 2014 gleichfalls ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Der aktuell allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien abgebildet.</p> <p>Eine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Vielmehr sollen die Patienten abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell optimiert behandelt werden. Die Vergleichstherapie besteht aus einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen. Diese Optionen umfassen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt. Die Formulierung „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ bedeutet, dass der Arzt</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aus einer Reihe von zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, auswählen kann. Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO-/NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass diese Option nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.
	5. Kosten der Therapie: Die Kalkulationen zu Unter- bzw. Obergrenzen der zu erwarteten Patientenzahl, die zu Lasten der GKV mit Selexipag behandelt werden, sollen an dieser Stelle nicht kommentiert werden. Jedoch ist für die Kalkulation relevant, dass nach den oben genannten Ausführungen nur Patienten für die Therapie mit Selexipag in Betracht kommen, die mit einer Kombinationstherapie aus ERA + PDE5i (bzw. sGC-S) unzureichend behandelt sind („intermediäres Risiko“) und nicht in die Hochrisiko-Gruppe fallen (dann Indikation für parenterale Prostanoid).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es sei abschließend noch einmal wiederholt, dass Selexipag weltweit die einzige Substanz ist, für die ein Wirksamkeitsnachweis bei Patienten erbracht wurde, die auf die derzeitige Standardtherapie (ERA/PDE5i Kombinationstherapie) nicht hinreichend ansprechen. Vor diesem Hintergrund ist die Bewertung des IQWiG für die Verfasser <u>nicht</u> nachvollziehbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119. DOI [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317). Epub 2015 Aug 29
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975. DOI [10.1183/13993003.01032-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015). Epub 2015 Aug 29
3. Galiè N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani A, Hoeper M, Mc Laughlin VV, Peacock A, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RG, Vonk-Nordegraaf A, White J, Blair C, Gillies HC, Miller L, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ. Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 379: 834-844. DOI [10.1056/NEJMoa1413687](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687).
4. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G, Investigators S. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-818. DOI [10.1056/NEJMoa1213917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917).
5. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani H-A, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-2533. DOI [10.1056/NEJMoa1503184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184).

5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	05.10.2016
Stellungnahme zu	Selexipag (Uptravi®)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Für die Größe der GKV-Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels hat der Hersteller in seinem Dossier eine Anzahl von 644 bis 9.575 Patienten angegeben.</p> <p>Sowohl der Hersteller als auch das IQWiG merken zu der Größe der GKV-Zielpopulation an, dass (insbesondere bei der Obergrenze) die Einschränkung der Zielpopulation gemäß der Fachinformation auf Patienten deren Erkrankung mit einem ERA und / oder einem PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder die für diese Therapien nicht infrage kommen, nicht berücksichtigt wurde (1, 2). Bei der angegebenen Obergrenze handle es sich nach Auffassung von Hersteller und IQWiG deshalb um eine Überschätzung der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Bayer stimmt Hersteller und IQWiG zu und geht ebenfalls von einer deutlichen Überschätzung der GKV-Zielpopulation aus.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kosten der Therapie Iloprost (Ventavis®) zur Inhalation</p> <p><u>Arzneimittelkosten</u></p> <p>Für die Arzneimittelkosten von Iloprost (Ventavis®) hat der Hersteller im 2. Jahr eine Spannweite von 69.754,49 € bis 104.631,74 € angegeben. Die Kalkulation basiert auf den Arzneimittelkosten der Ampullen mit 2ml je Einzelinhalation.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWIG merkt hierzu an, dass sich niedrigere Jahrestherapiekosten ergeben, wenn die Arzneimittelkosten der Ampullen mit 1ml je Einzelinhalation zugrunde gelegt werden.</p> <p>Bayer schließt sich dieser Aussage an. Ob Ampullen mit 1ml oder 2ml pro Einzelinhalation verwendet werden, hängt von dem genutzten Inhalator ab. Beispielsweise können bei dem Venta-NEB Inhalator ausschließlich Ampullen mit 2ml je Einzelinhalation verwendet werden, während mit dem neueren I-NEB-AAD-System ausschließlich Ampullen mit 1ml je Einzelinhalation genutzt werden können. Ausgehend von internen Analysen verwendet die Mehrheit der mit Iloprost (Ventavis®) behandelten Patienten das I-NEB-AAD-System zusammen mit den 1ml Ampullen.</p> <p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u></p> <p>Der Hersteller gibt an, dass bei Behandlungsbeginn mit Iloprost (Ventavis®) regelhaft „ein stationärer Aufenthalt unter genauer ärztlicher Aufsicht zur Überwachung der Vitalparameter indiziert“ ist (1). Die entsprechenden Kosten werden als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.</p> <p>Das IQWIG kann die Angaben des Herstellers nicht nachvollziehen (2).</p> <p>Auch für Bayer ist diese Angabe nicht nachvollziehbar. Ein regelhafter zusätzlicher stationärer Aufenthalt zur „Eindosierung von Iloprost unter Berücksichtigung der Sicherheitsvorschriften sowie der Einführung und Schulung des Patienten in der Befüllung und dem Gebrauch des Inhalators“ ist nach Fach- oder Gebrauchsinformation nicht indiziert. Die Eindosierung von Iloprost (Ventavis®), sowie Einführung und Schulung der Patienten, erfolgt in der Regel ambulant.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aussagekraft des Endpunkts „Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD)“</p> <p>In seiner Vorbemerkung zum medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen führt der Hersteller aus, dass die Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD) „aufgrund nachgewiesener fehlender Relevanz und Verlässlichkeit dieses Endpunktes zur Prognose des (dauerhaften) Therapieerfolgs als ungenügend zur Beurteilung der Wirksamkeit neuer PAH-Therapien angesehen“ wird (3).</p> <p>Gemäß der aktuellen Guideline der „European Respiratory Society“ und der „European Society of Cardiology“ stellt die 6MWD jedoch einen zentralen Parameter zur Prognose und Risikobewertung, sowie zur Festlegung und Kontrolle der Behandlungsziele bei Patienten mit PAH dar (4).</p> <p>In mehreren Studien konnte übereinstimmend ein signifikanter Zusammenhang zwischen der absoluten 6MWD und dem Überleben bzw. Überleben ohne klinische Verschlechterung („clinical worsening-free survival“) über einen langfristigen Zeitraum von bis zu 24 Monaten aufgezeigt werden (5-8). Aufgrund der positiven prädiktiven Eigenschaften werden in der genannten Guideline Schwellenwerte für die absolute 6MWD als prognostischer Parameter zur Bewertung des jährlichen Mortalitätsrisikos im Anwendungsgebiet der PAH eingeschlossen (4). Eine Durchführung des Sechs-Minuten-Gehstrecken Tests – zusammen mit der Erhebung der Borg-Skala – wird deshalb in regelmäßigen Abständen empfohlen.</p> <p>Als primäres Behandlungsziel bei Patienten mit PAH wird in der genannten Guideline das Erreichen eines niedrigen Risiko-Status angegeben, der in der Regel mit einer guten körperlichen Leistungsfähigkeit, einer</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>guten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einer guten Rechtsherzfunktion und einem niedrigen Mortalitätsrisiko verbunden ist (4). Auch hier wird die 6MWD als zentraler Indikator zur Festlegung und zur Kontrolle des Behandlungsziels genannt.</p> <p>Deshalb ist Bayer der Ansicht, dass die 6MWD – in Verbindung mit weiteren Parameter/Endpunkten, wie der Borg-Skala, der WHO-Funktionsklasse, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – als ein relevanter und verlässlicher Parameter/Endpunkt zur Prognose des (dauerhaften) Therapieerfolgs und zur Beurteilung der Wirksamkeit neuer PAH-Therapien angesehen werden kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selexipag (Uptravi®) - Modul 3 A - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. 2016.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung A16-36 - Selexipag (pulmonal arterielle Hypertonie) 2016.
3. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selexipag (Uptravi®) - Modul 1 - Zusammenfassung der Aussagen im Dossier 2016.
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):903-75.
5. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Sep;30(9):982-9.
6. Ghofrani HA, Grimminger F, Grunig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med.* 2016 May;4(5):361-71.
7. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012 Mar;39(3):589-96.
8. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006 Mar;27(5):589-95.

5.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Selexipag/Uptravi®
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i> Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass die vom pU vorgelegte Studie GRIPHON <i>nicht</i> geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (¹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016).</p> <p>Aus Sicht von GSK sollte im Sinne einer Verwendung der best-verfügbaren Evidenz insbesondere in Orphan-Indikationen, bei der die Durchführung von klinischen Studien nicht leicht ist), die Ergebnisse der GRIPHON Studie herangezogen werden (²Sitbon, et al., 2015).</p> <p>Insbesondere, da in der GRIPHON-Studie durchaus relevante Teilkomponenten der ZVTs zu erkennen sind, wie zum Beispiel in der PAH-Behandlung mit Kombinationen von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und Phosphodiesterase-5 Inhibitoren?</p>	
<p>Für die Bewertung von Selexipag war eine Einbindung eines externen Sachverständigen vorgesehen. Das IQWiG konnte keinen Experten finden, der die notwendigen Voraussetzungen mitbringt und eine Anfrage bei Fachgesellschaften blieb erfolglos.</p> <p>Um den Nutzen eines neuen Medikamentes in seinem Indikationsgebiet verantwortungsvoll und umfassend zu beurteilen, wäre zusätzlich zu den bereits eingebundenen Parteien eine repräsentative medizinisch-fachliche Beratung durch klinisch tätige Fachärzte (Pneumologen/Kardiologen) bereits in diesem ersten Schritt der Nutzenbewertung anzustreben, mit dem Ziel, eine möglichst hohe medizinische Qualität der gegebenen Empfehlung an den G-BA zu erreichen. Dabei wäre es wichtig, dass das</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG in zukünftigen Bewertungen eine breitere Meinungsbildung, z.B. über Delphi-Panels oder Einbindung der relevanten Fachgesellschaften, im vorliegenden Indikationsgebiet z.B. der DGP oder DGK (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) oder auch den BdP (Bundesverband der Pneumologen), vornimmt und die externen Berater auch in Fragen der Dossierbewertung mit einbezieht. Eine höhere Transparenz über die Angaben der Berater würde den gesamten Prozess aufwerten. In Deutschland sind hochqualifizierte und national wie international renommierte Experten im Therapiegebiet tätig. Zudem existiert im Falle der PH eine hochprofessionelle Expertengruppe, die im Netz leicht aufgerufen werden kann (³Pulmonale Hypertonie e.V. (phev), 2016). Aus diesem Grund ist es schwer nachvollziehbar, dass z.B. von über 2000 Pneumologen in Deutschland kein Experte die notwendigen Voraussetzungen erfüllen konnte.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 433: Selexipag (pulmonal arterielle Hypertonie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A16-36) 2016 20.09.2016 [cited 2016 12.09.2016]. Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a16-36-selexipag-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7519.html>.
2. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(26): 2522-33.
3. Pulmonale Hypertonie e.V. (phev). Pulmonale Hypertonie e.V. (phev) 2016 04.10.2016. Available from: <http://www.phev.de/>.

5.6 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 06. Oktober 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Selexipag / Uptravi®>>2016-06-15-D-236
Stellungnahme von	<< medac GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sind die möglichen Patientenzahlen vom IQWiG richtig bewertet worden?</p> <p>In den bisherigen Verfahren Macitentan [1] und Riociguat [2] in der Behandlung der PAH wurden Patientenzahlen zwischen 580 und 7.850 Patienten durch den G-BA festgestellt. Im hier betrachteten Verfahren gibt der pU eine Range zwischen 644 und 9.575 Patienten an. Das IQWiG bemerkt in seiner Bewertung, dass die untere Zahl von 644 Patienten wahrscheinlich eine Unterschätzung wäre. Steht dies im Widerspruch zu de G-BA Beschluss?</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die im Dossier zu Selexipag vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne ist mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Der G-BA legt dem Beschluss die in den Beschlüssen zu Riociguat und Macitentan angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese Zahlen basieren auf einer Berechnung des IQWiG in der Nutzenbewertung zu Macitentan (Beschluss 17. Juli 2014). Da bei der vorliegenden Erkrankung insgesamt von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist, kann angenommen werden, dass sich die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet nicht grundlegend verändert hat. Da für Selexipag entsprechend des Anwendungsgebietes weniger Patienten infrage kommen, als bei den vorausgegangenen Beschlüssen, handelt es sich bei der Spanne im Beschluss sowohl in Bezug auf die Unter- als auch auf die Obergrenze wahrscheinlich um eine Überschätzung. Eine präzisere Angabe der Anzahl der Patienten ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Auch aus Gründen der Konsistenz zu den vorausgegangenen Beschlüssen wird die angegebene Spanne als sachgerecht erachtet.</p>
<p>Ist die Vorgehensweise „Watch und Wait“ eine adäquate Umsetzung?</p> <p>Der pU wählt als Vergleichstherapie die Therapie mit einem Prostacyclin-Analoga. Der pU wählt weiterhin, dass Patienten, die für eine Iloprost nicht in Frage kommen, eine „Watch and Wait“-Strategie als Therapieoption ist. Wäre in diesem Fall nicht zumindest zu diskutieren, ob es Patienten gibt, die für Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan) und Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5)-Hemmer (Sildenafil) Mono-/Kombinations-Therapie in Frage kommen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Selexipag zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen, ist eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungssta- tus.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Macitentan; Beschlussdatum: 17.07.2014, Inkrafttreten: 17.07.2014; BAnz AT 11.08.2014 B4

[2] Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Riociguat; Beschlussdatum: 16.10.2014, Inkrafttreten: 16.10.2014; BAnz AT 26.11.2014 B3

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.10.2016
Stellungnahme zu	Selexipag (Uptravi®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Selexipag (Uptravi®) von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Selexipag wird angewendet für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte Studie sei für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet, da sie nicht die Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfülle. Die Studie ermögliche nur einen Vergleich von Selexipag mit Placebo. Der vom Hersteller vorgenommenen Aufteilung in zwei Teilpopulationen mit abweichenden Vergleichstherapien: (a) Patienten, für die Iloprost nicht infrage kommen mit "abwartendem Vorgehen" bzw. (b) Patienten, für die Iloprost infrage komme, wurde seitens des IQWiG abgelehnt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht hinreichend nachvollziehbar / Festlegung bleibt intransparent</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist durch ihren allgemeinen Wortlaut nicht hinreichend nachvollziehbar. Insb. ist daraus nicht ersichtlich für welche Therapiesituationen, welche Arzneimittel als zugelassen und als in der praktischen Anwendung bewährt eingestuft werden.</p> <p>So geht das IQWiG ausgehend vom formalen Wortlaut des Anwendungsgebietes für Selexipag davon aus, dass der Einsatz von Selexipag bereits dann möglich wäre, „wenn die Erkrankung mit mindestens einer der beiden Substanzklassen [ERA oder PDE-5-I, Anmerkung des vfa] unzureichend kontrolliert ist, und nicht wie vom pU behauptet erst dann, wenn die Erkrankung mit beiden Substanzklassen nicht ausreichen kontrolliert ist“. Im Gegensatz geht der Hersteller davon aus, „dass fast alle Patienten im Anwendungsgebiet von Selexipag bereits mit einer Kombinationstherapie aus einem ERA und einem PDE-5-I behandelt werden.“ Ferner stellt der Hersteller fest: „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.“</p> <p>Die Behandlungssituation im Anwendungsgebiet von Selexipag werden in der Tabelle 3-1 (Modul 3 des Dossier) entsprechend dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung erscheint es nach Auffassung des vfa erforderlich insb. durch Einbeziehung des medizinischen Sachverständs, den zu erwartenden Einsatzgebiet sowie die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie kritisch zu überprüfen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ebenso bleibt nicht nachvollziehbar, ob für die vorliegende Nutzenbewertung der Wirkstoff Riociguat als mögliche Therapieoption zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden kann. Gemäß der vom Hersteller zitierten Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA galt die ggf. inkonsistente Aussage, dass Riociguat <i>„aufgrund der bisher kurzen Marktverfügbarkeit nicht als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen und [...] von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgenommen“</i> ist.</p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des
Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Selexipag

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Oktober 2016
von 12.54 Uhr bis 14.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH:**

Herr Danzl
Herr Dr. Daskos
Frau Jägel
Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Dintsios
Frau Dr. Schau

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Gerards
Herr Dr. Harms

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Smolka

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Schmid

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Rosenkranz

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.54 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Upravi. Der heutigen mündlichen Anhörung liegt die IQWiG-Dossierbewertung vom 12. September 2016 zugrunde, die Ihnen allen hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Stellung genommen, dann MSD SHARP & DOHME, weiter Bayer Vital, dann GlaxoSmithKline, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müsste zum einen Herr Danzl anwesend sein – ja –, dann Herr Dr. Daskos – ja –, dann Frau Jägel – ja –, dann Herr Dr. Schneider – er ist auch da –, dann für Bayer Vital Herr Dr. Dintsios – ihn haben wir gesehen, jawohl –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Rosenkranz – jawohl –, dann für GSK Herr Dr. Gerards – ja – und Herr Dr. Harms – ja –, dann für MSD Frau Schmid – ja – und Frau Smolka – ja – sowie Herr Rasch für den vfa. Wenn ich es richtig sehe, sind alle aufgerufen, die hinten Platz genommen haben.

Wir würden wie üblich mit einer kurzen einführenden Stellungnahme, mit einem Statement des pharmazeutischen Unternehmers beginnen. Wir haben es hier mit der Situation zu tun, dass der Wirkstoff zunächst eine Orphanzulassung hatte, die dann zurückgegeben wurde. Deshalb wurde ursprünglich auch keine zVT bestimmt. Jetzt ist eben eine zVT Gegenstand des Verfahrens. Wir haben zur Nutzenbewertung eine Placebostudie vorliegen, die eben in ihren Aussagen und in ihrer Aussagekraft sicherlich heute diskutiert werden soll und diskutiert werden muss. Für uns ist heute aus meiner Sicht jedenfalls wichtig, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt worden ist. Da sind wir dann auch bei der Placebostudie: Ist es angemessen, in dieser Patientenpopulation keine Behandlung vorzusehen?

Dann geht es um den Stellenwert von Upravi im Anwendungsgebiet, der sicherlich diskutiert werden muss – dazu hat die Fachgesellschaft umfänglich Stellung genommen –, und ferner um die Fragestellung, ob in naher Zukunft vergleichende Studien in dieser Therapiesituation geplant sind. Aber das sind nur so zwei, drei Gedankensplitter, die auf alle Fälle dann angesprochen werden sollten.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb benutzen Sie bitte das Mikrofon und nennen Ihren Namen und das entsendende Unternehmen bzw. die Institution. Aber das kennen Sie ja alles. Wer möchte mit der Einführung beginnen? – Herr Danzl, bitte schön.

Herr Danzl (Actelion): Schönen guten Nachmittag! Herzlichen Dank für die kurze und prägnante Einführung, Herr Hecken. – Mein Name ist Michael Danzl. Ich bin Geschäftsführer von Actelion hier in Deutschland. Mit mir sind heute Frau Jägel – sie leitet den Bereich Market Access –, Herr Dr. Daskos, unser Medical Director, sowie Herr Schneider hier, die maßgeblich am Dossier mitgearbeitet haben. Wie besprochen, diskutieren wir heute die IQWiG-Bewertung zum Produkt Selexipag, das mit der GRIPHON-Studie die Datenlage und die Zulassung

erhalten hat und seit Juni 2016 auch hier in Deutschland den behandelnden Ärzten und den Patienten zur Verfügung gestellt wird. Ich möchte ganz zu Anfang unsere Enttäuschung darüber zum Ausdruck bringen, dass einem neuartigen und innovativen Medikament wie dem Selexipag aus methodischen Gründen vom IQWiG kein Zusatznutzen anerkannt wird.

Selexipag wurde mit dem Ziel entwickelt, ein orales Prostanoid für die betroffenen Patientinnen und Patienten zur Verfügung zu stellen. Die bisherigen Applikationen waren dementsprechend aufwendig und haben auch sehr stark in die Lebensqualität der Patienten Eingriff genommen. Hier wollte Actelion als führendes Unternehmen im Bereich Lungenhochdruck neue Wege gehen. Wir sind jetzt zweierlei Wege gegangen, auf der einen Seite mit der Entwicklung des oralen Prostanoids und auf der anderen Seite auch mit einer „Meilensteinstudie“, wie es so schön heißt, mit der GRIPHON-Studie, bei der mehr als 1.100 Patienten mit diesem seltenen Krankheitsbild weltweit eingeschlossen wurden.

Unser wesentlicher Aspekt bei der Beurteilung dieser Studie ist die Tatsache, die Sie auch angesprochen haben, dass es hier erstmalig bei Patienten auf eine bestehende Vortherapie mit spezifischen Medikamenten, seien es Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder PDE-5-Hemmer, eingesetzt wurde und dadurch den Effekt zeigen konnte. Ein wesentlicher Punkt dabei ist, dass 80 Prozent dieser eingeschlossenen Patienten auch diese Basistherapie erhielten und nicht etwa nicht behandelt wurden; dies nur als kurzes Statement dazu.

Gerade im deutschen Versorgungskontext ist es meines Erachtens wichtig zu berücksichtigen, dass alle Patienten, die in Deutschland in diese Studie eingeschlossen wurden, eine Basismedikation erhielten. Sie erhielten alle entweder einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder einen PDE-5-Hemmer oder auch beides. Das heißt, keinem Patienten in Deutschland wurde irgendetwas vorenthalten. Darum geht es auch im Anwendungsgebiet für Selexipag. So, wie wir es verstehen, ist es als Kombinationsprodukt bei diesen Patienten mit vorbestehender ERA- und/oder PDE-5-Basistherapie zu sehen.

Ich würde jetzt gern unseren medizinischen Direktor, Herrn Daskos, bitten, dass er einen kurzen Überblick über die GRIPHON-Studie gibt, weil ich das für wichtig für das Verständnis halte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Dr. Daskos.

Herr Dr. Daskos (Actelion): Vielen Dank. – Kurze Vorstellung zu meiner Person: Ich bin Mediziner, Pneumologe, ausgebildet in der Pneumologie und seit etwas mehr als einem Jahr bei Actelion als Medical Director tätig.

PAH ist bekanntlich eine progrediente und schlussendlich eine tödliche Erkrankung. Das wissen wir alle in Anbetracht bekannter Überlebensstatistiken. Die Erkenntnisse, die wir aus Registern haben, zeigen, dass PAH mit einer Krebs- oder AIDS-Erkrankung gleichwertig eingestuft werden könnte, was die Wichtigkeit und den Schweregrad der Krankheit angeht. In der Therapie dieser Erkrankung hatten wir bisher hauptsächlich Medikamente aus zwei Signalwegen, und zwar, wie Herr Danzl gesagt hat, NO und ERA. Der dritte uns zur Verfügung stehende Signalweg, das heißt, der Signalweg der Prostacyclin-Medikamente, ist aufgrund von Nebenwirkungen sowie einer sehr aufwendigen und mit Komplikationen behafteten Darreichungsform sehr unterrepräsentiert – vor allem in Deutschland, aber auch weltweit – und wird nur in präfinalen Stadien der Krankheit eingesetzt.

Deswegen wurde Selexipag auch entwickelt, um eben diesen medizinischen Bedarf abzudecken und den Prostacyclin-Signalweg den Ärzten und Patienten überhaupt zugänglich und ihn,

wenn möglich, sogar in früheren Krankheitsstadien verfügbar zu machen. In diesem Sinne ist Selexipag ein neuartiges Medikament, ein innovatives Produkt. Es ist ein nicht-prostanoides Medikament; es ist also nicht die gleiche Wirkstoffsubstanz wie in Prostanoid. Es ist jedoch ein speziell dafür entwickelter selektiver Agonist zum IP-Rezeptor, der aufgrund der biologischen und pharmakologischen Eigenschaften oral verfügbar ist. Das ist das erste Mal, dass in Deutschland ein solches Medikament überhaupt eine Zulassung bekommen hat.

Selexipag wurde, wie gesagt und wie Sie ganz genau wissen, in der bislang größten zu PAH durchgeführten, ereignisgesteuerten Langzeitzulassungsstudie bewertet; dies ist die GRIPHON-Studie. Wie wir alle wissen, wurden 1.156 Patienten aus 39 Ländern aus 181 Zentren eingeschlossen; das ist schon ein Ereignis, eine Langzeitzulassungsstudie für die PAH. In der GRIPHON-Studie wurde Selexipag als eine Zusatztherapie in Kombination mit einer vorhandenen Therapie getestet. Es wurde schon gesagt: 80 Prozent der Patienten, also vier von fünf Patienten, hatten eine vorbestehende Basistherapie. Insgesamt ein Drittel der Patienten waren weltweit in einer Doppeltherapie. 32,5 Prozent aller Patienten wurden in der Langzeitanwendung getestet. Die mediane Exposition mit Selexipag betrug 70 Wochen, das heißt, etwas mehr als ein Jahr, und die längste Expositionsdauer belief sich auf bis zu 4,2 Jahre. Gleichzeitig ergab sich mit 334 Patienten die größte je studierte Gruppe von CTD-Patienten. Somit setzt GRIPHON neue Standards in der klinischen Forschung für PAH-Therapien. Eine solch große Studie gab es bisher überhaupt nicht.

Es gab einen Kombinationsendpunkt aus Mortalität und Morbiditätskomponenten, der zusammen mit den Experten in zwei Weltsymposien entwickelt worden ist und der den Anforderungen in der heutigen Entwicklung und Forschung für PAH genügt, also einen kombinierten Endpunkt. Er hatte auch die größte Evidenzbasis der Experten.

Das Hauptergebnis dieser Studie war eine 40-prozentige relative Risikoreduktion um den kombinierten primären Endpunkt. Diese relative Risikoreduktion ergab sich hauptsächlich aus der Morbiditätskomponente, das heißt, aus der Komponente der Hospitalisationen und der Krankheitsprogression. Dieses hochsignifikante und patientenrelevante Ergebnis war konsistent in allen vordefinierten Endgruppen, also unabhängig von Alter, Geschlecht, PAH-Ätiologie, geografischer Region, Funktionsklasse oder vorbestehender Therapie.

Jeder Patient in dieser Studie konnte in einer Titrationsphase, die zwölf Wochen gedauert hat, seine individuelle Erhaltungsdosis aus einer Dosispalette von 200 bis 1.600 Mikrogramm, zweimal täglich, erreichen. Zu diesem Zweck wurde die Dosis von 200 Mikrogramm – das war die Anfangsdosis – in wöchentlichen Schritten um jeweils 200 Mikrogramm erhöht, bis der Patient seine jeweils optimierte, individuelle Dosis erreichen konnte.

Zur Sicherheit des Medikaments. Die Verträglichkeit und die Sicherheit von Selexipag waren konsistent und entsprechen den bekannten Werten aus anderen Prostacyclin-Medikamentprofilen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren, nicht überraschend, Kopfschmerz, Diarrhoe und Erbrechen, genauso wie bei den anderen Medikamenten, die in den Prostacyclin-Signalweg eingehen. Insgesamt wurde die Verträglichkeit und Sicherheit von Selexipag als positiv eingestuft.

Das Indikationsgewicht, das sich daraus ableitet oder abzeichnet und auch von Experten vorgeschlagen wird, ist die Nutzung aufgrund der einfachen Darreichungsform als frühere Kombination bei stabilen Patienten möglichst auf einer Vortherapie, auf einer Basistherapie mit zwei anderen PAH-spezifischen Medikamenten. Selexipag ist keineswegs eine Ersatztherapie für parenterale Prostanoid, die hauptsächlich in Funktionsklasse IV eingesetzt werden. Es ist

weder eine Monotherapie noch eine First-Line-Therapie; es ist also immer eine Add-on-Therapie, und dies sicherlicher in Deutschland.

Zusammenfassend würde ich sagen: Selexipag bietet sich als erstes orales, in Deutschland zugelassenes, auf dem Prostacyclin-Signalweg wirkendes Medikament an. Es ist eine Therapieoption zur Langzeitbehandlung der PAH mit einer einfachen Darreichungsform, sicherlich einfacher als bei anderen Prostanoiden, mit demonstrierter Langzeitevidenz, sogar in der Kombination mit anderen Basistherapien.

Damit möchte ich abschließen. Ich stehe Ihnen gerne zur Verfügung, sollten weitere Fragen zum Studiendesign oder zu den Daten der Studie von Interesse sein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Geht es noch weiter? – Das war es, okay. Herzlichen Dank für diese Einführung. – Als Erstes Frau Dr. Wieseler. – Bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Noch einmal zu der Studie: Ich möchte auf Ihre Interpretation des Zulassungsgebietes zurückkommen. Also, Ihre Argumentation für die Nutzung dieser Studie basiert ganz wesentlich darauf, dass Sie sagen, Selexipag ist erst zugelassen, nachdem sowohl ERA als auch PDE-5-Inhibitoren ausgeschöpft sind. Es ist also im Grunde genommen eine Therapieoption, nachdem die Kombination unzureichend ist. Das lese ich überhaupt nicht aus dem Anwendungsgebiet heraus. Da steht nämlich, dass das Präparat als Kombinationstherapie bei Patienten zugelassen ist, deren Erkrankung mit einer ERA und/oder einem PDE-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist. Dieses Zulassungsgebiet kann ich auch aus Ihrer Studie vollkommen nachvollziehen, weil Sie nämlich einen hohen Anteil von Patienten mit Monotherapien in dieser Studie hatten. Vielleicht könnten Sie noch einmal erläutern, wie Sie aus diesem Indikationsgebiet ableiten, dass das Präparat ausschließlich bei Patienten zugelassen ist, für die eine Therapie mit ERA und PDE-5-Inhibitoren ausgeschöpft ist.

Herr Danzl (Actelion): Herzlichen Dank. Dann habe ich mich oder haben wir uns wahrscheinlich missverständlich ausgedrückt, weil ich auch in meiner Einleitung gesagt habe: Es kann in Doppelkombination und/oder der beiden, ERAs und PDE-5-Inhibitoren, eingesetzt werden.

Frau Dr. Wieseler: Okay. Dann verstehe ich, dass Sie das jetzt anders darstellen, als Sie das im Dossier und in Ihrer Stellungnahme getan haben.

Herr Danzl (Actelion): Nein, in der Stellungnahme, soweit ich sie kenne, stehen genau diese Anwendungsfelder. Aber ich kann gerne weitergeben an Herrn – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte eine Wortmeldung von Herrn Professor Rosenkranz; da kann ich auch an die Stellungnahme anknüpfen, die Sie abgegeben haben. Sie haben gesagt, ohne jetzt auf den Zulassungsstatus einzugehen, dass Selexipag aktuell in der Erstlinientherapie der PAH keine Rolle spielt. Sie schreiben, dass die derzeit empfohlene First-Line-Therapie bei typischer PAH entweder ERA oder dies plus PDE-5-Inhibitoren sei. Sie sagen deshalb, dass die GRIPHON-Studie mit Placebovergleich sehr wohl geeignet sei, einen Zusatznutzen zu generieren, weil eben hier speziell der Kontext – das war ja auch Gegenstand Ihrer Einführung – mit der Vortherapie mit ERA oder PDE-5-Inhibitoren gesehen werden müsse. Sie weisen des Weiteren darauf hin, indem Sie sagen, es gebe in der Praxis einen großen Unterschied einer oralen Therapie gegenüber einer inhalativen, subkutanen oder intravenösen Therapie, und Sie sagen als Letztes, dass wir hier eben die einzige Substanz haben, für die sich ein positiver Effekt im Langzeitverlauf der Erkrankung bei Patienten

nachweisen lässt, die bereits mit der ERA- oder PDE-5-Inhibitoren-Kombination vorbehandelt worden seien, also ein Alleinstellungsmerkmal vorliege. Das betrifft diesen Komplex Zulassungsstatus auf der einen Seite und Versorgungspraxis auf der anderen Seite, und das müssen wir jetzt ein wenig auseinandernehmen, weil das eben ganz wichtig ist. – Bitte schön, Herr Professor Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich bin hier als Repräsentant der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und bin auch Vice Chair der Working Group bei der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie.

Ich möchte hier aus klinischer Sicht Stellung nehmen. Wir haben seitens der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie eine Stellungnahme abgegeben. Sie haben gerade die Key-Punkte daraus zitiert. Meines Erachtens müssen wir hierbei den Zulassungsstatus für Europa auf der einen Seite und die Behandlungssituation dieser ja schwerkranken Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie in Deutschland auseinanderhalten. Der erste wichtige Punkt, den man hier ansprechen muss, ist, dass wir zugeben müssen, immer wieder einmal diagnostische Schwierigkeiten zu haben, um diese relativ seltene Erkrankung eindeutig zu diagnostizieren. Das hängt mit methodischen Schwierigkeiten und auch mit Definitionslücken zusammen, wenn man ehrlich ist.

Aus diesem Grunde haben wir hier den neuen Begriff der typischen versus atypischen PAH ins Spiel gebracht. Warum? Weil wir nicht möchten, dass ältere Patienten, die eine fragwürdige Diagnose haben, die anhand der Rechtsherzkatheteruntersuchungen möglicherweise eine präkapilläre pulmonale Hypertonie aufweisen, die aber in Wahrheit Folge einer diastolischen Funktionsstörung sein kann, unkritisch behandelt werden. Insofern kommt es hier schon aufs Kleingedruckte an, und diese Unterteilung „typisch versus atypisch“ ist aus unserer Sicht wichtig, damit diejenigen Patienten, die tatsächlich diese Erkrankung haben und für die wir auch die wissenschaftliche Evidenz haben, behandelt werden können. Das ist Punkt eins.

Punkt zwei bezieht sich auf den Zulassungsstatus, auf das Studiendesign und die Interpretation der Studiendaten. Aus meiner Sicht müssen die europäischen Leitlinien dem Zulassungsstatus und auch der Verfügbarkeit der verschiedenen PAH-Medikamente in unterschiedlichen europäischen Ländern gerecht werden. Das tun sie auch.

Jetzt reden wir über Deutschland. Hier sind die entsprechenden Substanzen a) zugelassen und b) verfügbar. Wie ist die Behandlungssituation in Deutschland? Die empfohlene Therapie in den europäischen Leitlinien – das hat die gerade stattgefundene Kölner Konsensus-Konferenz noch einmal explizit für Deutschland bestätigt – ist aufgrund der vorhandenen Evidenzlage die empfohlene First-Line-Therapie, wenn man so will, ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist plus ein PDE-5-Hemmer oder ein sGC-Stimulator. Das sollten wir den Patienten viel mehr verschreiben, weil wir eine wissenschaftliche Evidenz haben, zumindest für diejenigen Patienten, die eine typische PAH aufweisen. So waren sie nämlich in den Studien genau definiert. Wenn wir jetzt über Selexipag reden, dann kommt das aus unserer Sicht in zweiter Linie für diejenigen Patienten in Betracht, die schon eine Kombinationstherapie sozusagen an Bord hatten.

Sie sprachen inhalatives Iloprost als Vergleichstherapie an. Das halten wir aus verschiedenen Gründen für nicht geeignet. Zum Ersten kann man nicht erwarten, dass eine randomisierte kontrollierte Studie mit einem inhalativen Medikament gemacht wird; das ist ja schon aufgrund der Verblindung gar nicht praktikabel. Zum Zweiten muss man sagen, dass wir für inhalatives

Iloprost auf Basis einer zusätzlichen Therapie, zusätzlich zu einer vorbestehenden Kombinationstherapie, überhaupt keine Daten haben – das Gleiche gilt im Übrigen auch für parenterale Prostanoiden, die ja auch noch eine Rolle spielen könnten –, sodass es aus unserer Sicht richtig war, die Studie so zu konzipieren, dass gegen Placebo getestet wird. Auch die Studie, eine internationale Multicenterstudie, muss der verschiedenen Verfügbarkeit der PAH-Medikamente in unterschiedlichen Teilen der Welt gerecht werden. Insofern war es richtig und korrekt, hier sowohl therapienaive Patienten als auch vorbehandelte Patienten zuzulassen.

Jetzt zur Studieninterpretation für Deutschland: So, wie das eben schon zur Sprache kam, ist eigentlich die Subgruppe aus der GRIPHON-Studie, die Gruppe von Patienten, die bereits genau diese Kombinationstherapie an Bord hatten, als sie in die Studie eingetreten sind, die entscheidende. Wenn wir uns dann das Studienergebnis dieser Patienten angucken, dann sehen wir hier sehr wohl einen Zusatznutzen speziell auch in dieser Subgruppe von vorbehandelten Patienten, die bereits eine duale Kombinationstherapie hatten, sodass wir der Meinung sind, Selexipag hat keinen Stellenwert in der First-Line-Therapie in Deutschland, weil wir eine überwältigende Evidenz für eine Überlegenheit der genannten Kombinationstherapien haben. Selexipag hat sehr wohl einen bedeutenden Nutzen als zusätzliche Therapie bei denjenigen Patienten, die unter der Kombinationstherapie ein intermediäres Risiko aufweisen. Hierauf will ich auch noch eingehen.

Die Risikostratifizierung dieser Patienten ist neu in den Leitlinien, und dieses Risiko richtet sich nach der zu erwartenden Einjahressterblichkeit. Die grüne Zone heißt „kleiner 5 Prozent“, das intermediäre Risiko heißt „erwartete Einjahressterblichkeit 5 bis 10 Prozent“, und die rote Gruppe heißt „größer 10 Prozent“. Das macht auch noch einmal die Bedeutung und die Schwere der Erkrankung als solche klar. Aus unserer Sicht ist es nicht gerechtfertigt, Patienten, die unter einer oralen, dualen Kombinationstherapie im intermediären Risikobereich sind, hier nicht weiterführend zu behandeln. Ich will es aber noch einmal sagen: Das sind ausgewählte Patienten. Wir reden zum einen über typische PAH – das schließt die älteren Patienten mit Begleiterkrankungen wie Linksherzerkrankungen aus –, und wir reden zum anderen über Patienten, die unter einer Kombinationstherapie im intermediären Risikobereich sind. – Ich glaube, das sind aus unserer Sicht die wesentlichen Knackpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich würde gerne noch einmal auf die Studie zurückkommen. Sie haben bereits beschrieben, in dieser Studie sind Patienten mit allen möglichen Arten von Vorbehandlungen eingeschlossen. Sie haben therapienaive Patienten, etwa 20 Prozent, Sie haben Patienten, die mit einer Monotherapie mit ERA behandelt sind, etwa 15 Prozent; etwa 33 Prozent der Patienten bekamen PDE-5-Inhibitor-Monotherapie, und es gab 30 Prozent Patienten mit Kombitherapie.

Diese Patienten sind alle behandlungsbedürftig, davon gehe ich aus, sonst hätten Sie ja kein Selexipag gegeben. In dieser Therapiesituation erweitern Sie in dieser Population, in der Selexipag-Gruppe, die Therapie um Selexipag. In der Vergleichsgruppe erweitern Sie die Therapie nicht; Sie geben ein Placebo. Das entspricht nicht der Fragestellung, die wir hier haben. Vielmehr ist unsere Fragestellung: Wie verhält sich die Erweiterung der Therapie mit Selexipag im Vergleich zu der Erweiterung der Therapie mit anderen Therapieoptionen, die in den Situationen, die ich beschrieben habe, zur Verfügung stehen? Der G-BA hat dafür ja die

patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Das heißt, in all diesen unterschiedlichen Therapiesituationen ist es notwendig und meines Erachtens auch möglich – über das Studiendesign können wir gerne gleich noch einmal diskutieren –, den Patienten ebenfalls eine zusätzliche Therapieoption zu geben. Das passiert in der Studie nicht. Deshalb ist das eine placebokontrollierte Studie, die keine Aussage zum Zusatznutzen macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Rosenkranz, bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Vielleicht kann ich dazu noch einmal direkt Stellung nehmen. Deswegen haben wir in unserer Stellungnahme auch noch einmal auf die Versorgungssituation in Deutschland hingewiesen. Ich glaube, man kann es so zusammenfassen, dass wir letzten Endes in der Behandlung dieser schwerkranken Patienten ein Stufenkonzept haben. Ich spreche nun einmal als Behandler, als jemand, der jetzt eine Therapieentscheidung treffen muss. Wenn ich hier lese, „patientenindividuelle optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“, dann frage ich mich: Was soll das für den Patienten und für den Behandler nun konkret heißen? Was soll ich denn verschreiben?

Deswegen weise ich noch einmal darauf hin: Die gesetzte First-Line-Therapie für Deutschland ist die eben genannte Kombinationstherapie aus Endothelin-Rezeptor-Antagonisten plus PDE-5-Hemmer. Das ist gesetzt.

Im nächsten Eskalationsschritt der Kombinationstherapie stellt sich dann für den einzelnen Patienten oder die Patientin die Frage: Reicht das, oder muss ich weiter eskalieren? Die entsprechende Subgruppe aus der GRIPHON-Studie ist aus meiner Sicht die entscheidende Gruppe, und hierbei ist es aus meiner Sicht absolut gerechtfertigt, eben gegen Placebo zu testen, weil wir wissen wollen, ob bei diesen vorbehandelten Patienten, wenn ich diese Substanz gebe, im Vergleich zu Placebo ein zusätzlicher Nutzen besteht, und genau das zeigt die Studie aus meiner Sicht. Wenn man sich die Endzahlen und das Ergebnis dieser Subgruppe im Vergleich zur Gesamtstudie anschaut, dann erkennt man, dass hier exakt das gleiche Ergebnis herauskommt wie in der Gesamtstudie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Wieseler; dann Frau Wenzel-Seifert.

Für mich würde sich folgende Frage stellen. Wenn ich das eben richtig mitbekommen habe, waren es etwa 33 Prozent, die eben in dieser Kombinationstherapie, mit der als First-Line ausgereizten Therapieoption, behandelt wurden. Da würde mich interessieren, ob sie in der Studie dann in irgendeiner Form auch extrahiert wurden und betrachtet wurden. – Aber jetzt sind Frau Wieseler und dann Frau Wenzel-Seifert an der Reihe, und dann würden wir noch einmal zur Beantwortung gehen.

Frau Dr. Wieseler: Ich will tatsächlich gern noch einmal auf diese Gruppe zurückkommen, die mit einer Kombinationstherapie behandelt ist und die ja trotzdem behandlungsbedürftig ist. Ja? – Ja, wenn sie nicht behandlungsbedürftig ist, dann braucht sie auch kein Selexipag zu bekommen, denke ich.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich will es einmal so sagen: Wenn wir jetzt einmal 10, 15 Jahre zurückblicken, so verstarben diese Patienten in jungen Jahren. Ohne Therapie war das mittlere Überleben nach Registerdaten 2,8 Jahre. Über eine solch schwerwiegende

Erkrankung reden wir jetzt. In den letzten zehn, 15 Jahren haben wir Gott sei Dank eine Menge neuer Medikamente bekommen, die es uns jetzt ermöglichen, diese Patienten eben doch ganz effektiv zu behandeln.

Wenn wir uns in den klinischen Studien die Kaplan-Meier-Kurven angucken, dann ist da trotzdem noch viel Luft nach oben. Verstehen Sie mich nicht falsch: Ich will mich hier kritisch äußern. Wir wollen diese Substanzen keineswegs unkritisch einsetzen; deswegen gibt es die Unterscheidung „typisch versus atypisch“. Dennoch stellt sich die Frage: Können wir in dieser Situation den Patienten helfen, ja oder nein? Das zeigt diese Studie für diese Subgruppe eindeutig; daran gibt es überhaupt nichts zu deuteln.

Ein Drittel der Population hatte diese Kombinationstherapie, und ich glaube, dass das für Deutschland die entscheidende Subgruppe ist, wenn man die Versorgungssituation, den Zulassungsstatus in Deutschland, zugrunde legt. Wir wollen denjenigen schwerkranken Patienten, die hier betroffen sind, helfen, aber eben einer ausgewählten Gruppe. Darauf möchte ich hinweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, noch einmal eine Nachfrage; dann der pU, dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wieseler: Das habe ich verstanden, Herr Rosenkranz. Die Frage, die sich hier stellt, ist trotzdem: Was ist für diese Gruppe der richtige Komparator? Welche Therapie bekäme diese Gruppe, wenn es Selexipag nicht gäbe?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Das wissen wir selber nicht genau. Jedenfalls wussten wir es nicht, bevor die Studie publiziert wurde. Was haben wir als weitere Optionen? Wir haben inhalatives Iloprost, wir haben parenterale Prostanoiden, und nun stellt sich im Einzelfall folgende Frage: Wann soll ich weiter eskalieren? Die Leitlinien legen sich fest, dass bei Patienten in der Hochrisikogruppe parenterale Prostanoiden indiziert sind; das heißt, über diese Gruppe sprechen wir jetzt nicht. Wir sprechen aber über ein erhebliches Sterblichkeitsrisiko in der Gruppe, die dem intermediären Risiko zuzuordnen ist. Hier stellt sich die Frage: Sollen wir nichts geben, oder sollen wir Selexipag in diesem Kontext geben? Die Studie bietet ein eindeutiges Studienergebnis in dieser Frage.

Frau Dr. Wieseler: Den Leitlinien entnehme ich, dass Sie – ich nehme an, Sie reden von dem WHO-Level III – weitere Kombinationspräparate empfehlen. Also, die Frage ist: Ist es tatsächlich so – es geht um eine patientenindividuelle Therapie in der Vergleichstherapie –, dass es angemessen ist, diese Patienten nicht weiter zu behandeln?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Jetzt habe ich Ihre Frage nicht hundertprozentig verstanden.

Frau Dr. Wieseler: Es geht nach wie vor um die Frage, ob die Behandlung, die Therapieerweiterung mit Selexipag, die in der einen Gruppe erfolgt, einer Therapieerweiterung mit einem Placebo gegenübergestellt wird, ob das adäquat ist, ob das unsere Frage beantwortet, was Selexipag im Vergleich zu dem Therapiestandard eigentlich bedeutet.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ja, okay.

Frau Dr. Wieseler: Also, würden Sie diese Patienten im Behandlungsalltag nicht weiter behandeln, oder würden Sie eine zusätzliche Therapie einsetzen? Den Leitlinien entnehme ich, dass Sie dann weitere Kombinationspräparate einsetzen, wenn ein Patient unter der Zweifachkombination nicht ausreichend behandelt ist.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ja, das tun wir, und dafür gibt es klare Regeln. Vielleicht kann ich da auch noch einmal die Evolution der Medikamentenentwicklung und auch der Leitlinienempfehlungen kurz widerspiegeln.

Bis vor Kurzem hat man gesagt: Wir machen eine Monotherapie, wir gucken uns an, ob Therapieziele erreicht sind, und wenn die Therapieziele nicht erreicht sind, eskalieren wir, jetzt unabhängig von irgendwelchen Substanzen. Verschiedene Studien, die in unserer Stellungnahme zitiert sind, haben eindeutig gezeigt, dass man mit einem früheren Hit-hard-and-early-Konzept einen deutlichen Fortschritt erzielt, in der AMBITION-Studie „Relative Risikoreduktion einer initialen Kombinationstherapie ERA plus PDE-5-Hemmer versus Monotherapie“ von 50 Prozent für den primären Endpunkt, sodass das jetzt gesetzt ist. Das ist im Wesentlichen die Basis dieser Empfehlung.

Jetzt geht es weiter. Können wir die Patienten besser behandeln? Das ist die nächste Frage, die sich anschließt. Hierbei ist es sicherlich so, dass die GRIPHON-Studie ein Baustein für eine weitergehende Verbesserung der Therapie ist. Die Studie an sich – ich will es noch einmal sagen – war eindeutig positiv, und wir haben für keine andere Substanz, weder für inhalatives Iloprost noch für parenterale Prostanoiden, in dieser Situation irgendwelche wissenschaftlichen Daten. Deswegen haben wir hier geschrieben, dass aus unserer Sicht aufgrund dieser Datengrundlage ein Alleinstellungsmerkmal für diese spezielle Patientengruppe für Selexipag besteht, und aus diesem Grunde halten wir es auch für richtig, dass hier gegen Placebo getestet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Danzl, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Danzl (Actelion): Ich sage nur ganz kurz zur Ergänzung: Sie haben vorhin von einem Drittel der Patienten insgesamt – ja, das war GRIPHON –, also international, geredet; aber in Deutschland waren es 60 Prozent der Patienten, die auf der Doppelkombination eingeschlossen wurden. Das heißt, der klinische Alltag und der Einsatz entsprechen dem eigentlich. Die restlichen 40 Prozent wurden zur Hälfte auf ERA mono bzw. PDE-5-Monotherapie behandelt und haben aus verschiedenen Gründen, aus Verträglichkeits- und sonstigen Gründen, die Kombination des anderen potenziellen Kombinationspartners nicht erhalten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wobei der entscheidende Aspekt Folgendes ist: Dass wir zu Beginn eben die Kombination ERA plus PDE-5 nehmen, ist klar. Die Frage von Frau Wieseler ist: Was wäre danach? Darauf sagt Herr Professor Rosenkranz: Die Inhalativa eignen sich nicht, weil es dafür keine Evidenz gibt, die anderen eignen sich auch nicht, weil es keine Evidenz gibt, und im Übrigen gäbe es Verblindungsprobleme, weil das eine oral genommen wird und das andere dem Körper dann eben in anderer Form zugeführt wird. Das beantwortet die Frage, ob die Therapie zu diesem Zeitpunkt beendet wäre und ob es keine Therapieoption mehr gäbe, wenn man eben sagt, diese Einstandsdroge, also die klassische First-Line-Therapie, bestehend aus dieser Zweierkombination, funktioniert nicht, aus meiner Sicht eben noch nicht. – Abschließend Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe jetzt eine Weile zugehört. Meine Frage muss ich deswegen ein bisschen modifizieren. Also, vielleicht erst einmal zusammenfassend: Es gibt ein Drittel Patienten, die diese Kombinationstherapie aus den beiden infrage kommenden Wirkstoffgruppen bekommen haben. Sie haben argumentiert, dass für diese Gruppe, solange es Selexipag nicht gab, eigentlich keine weitere Eskalationsmöglichkeit zur Verfügung gestanden hat und diese jetzt mit Selexipag vorhanden ist. Alles andere kommt nicht infrage.

Sie haben aber hier Daten nicht nur für diese Kombinationstherapie dargestellt, sondern auch für die anderen 70 Prozent, die entweder eine Monotherapie oder gar keine Therapie bekommen haben. Da stellt sich jetzt natürlich auch die Frage: Inwiefern ist bei diesen 70 Prozent eigentlich eine patientenindividuelle Therapie umgesetzt worden? Da wäre ja eigentlich bei jemandem, der eine Monotherapie mit einem ERA bekommen hat, ein PDE-5-Inhibitor infrage gekommen, bzw. wären bei denen, die noch gar nichts bekommen haben, eben auch zwei Möglichkeiten infrage gekommen. War das bei diesen 70 Prozent nicht möglich, oder warum ist hier nicht weiter eskaliert worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ja, diese Frage kann ich natürlich hier nicht hundertprozentig beantworten, weil wir nicht alle Patienten dort eingeschlossen haben. Aber ich glaube, wir können sagen, dass 100 Prozent der Patienten, die in Deutschland eingeschlossen wurden, bei Studieneinschluss eine PAH-Therapie hatten, und – korrigieren Sie mich, wenn ich das jetzt falsch sage – meines Erachtens hatten 60 Prozent der Patienten eine duale orale Kombinationstherapie an Bord.

Wir lassen hier zum Ersten die Unterscheidung zwischen typischer und atypischer PAH außer Acht. Die Empfehlung für die initiale Kombinationstherapie gilt explizit für Patienten mit typischer PAH. Zum Zweiten müssen wir auch berücksichtigen, dass es hier und da mal Unverträglichkeiten auf einzelne Medikamente gibt. Das mag ein Grund sein, warum einzelne Patienten hier nicht auf einer dualen Kombinationstherapie sind. Der dritte Punkt ist: Während die Studie lief, sind die Ergebnisse der entscheidenden AMBITION-Studie ja erst bekannt geworden und publiziert worden, sodass im Rahmen der laufenden Studie hier sicherlich eine Evolution der Therapien stattgefunden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel, Nachfrage; dann Frau Müller. Das war auch eine Wortmeldung? – Dann müssen Sie vielleicht einmal die Frage beantworten, ob die 30 Prozent – –, also, ob die Daten irgendwie extrahiert werden können, ob sie im Dossier vorhanden sind. – Aber Frau Wenzel, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht kann die Frage danach, was mit den 70 Prozent möglich gewesen wäre oder nicht möglich gewesen wäre, vom Unternehmer beantwortet werden; denn Sie haben ja die Studie letztendlich durchgeführt. Augenblicklich sieht es ja doch so aus, dass wir nur für diese 30 Prozent mit der Kombinationstherapie erwägen könnten, diese Zahlen in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Aber Sie haben es nicht getrennt dargestellt; wir haben ja die Zahlen für die Gesamtpopulation.

Herr Danzl (Actelion): Vielleicht eine ganz kurze Einführung von meiner Seite: Wir müssen doch berücksichtigen, dass wir eine internationale Studie in vielen Ländern, in vielen Zentren mit unterschiedlichem Zulassungsstatus in den verschiedenen Ländern laufen haben,

worunter es auch solche gegeben hat, in denen bisher kein ERA und kein PDE-5 verfügbar war. Diese Patienten wurden dann selbstverständlich einer Selexipag-Monotherapie zugänglich gemacht. Das ist alleine dem Zulassungsstatus in den verschiedenen Ländern geschuldet. – Auf die anderen Fragen würde ich gern Herrn Dr. Schneider bitten zu antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Ich muss jetzt, glaube ich, erst noch einmal kurz überlegen, welche Fragen noch offen sind. Vielleicht beantworte ich zuerst diejenige, die mir jetzt zuvörderst in den Kopf kommt. Das war die Frage, ob es die Daten zu den vorbehandelten Patienten im Dossier gibt, auch unabhängig davon, ob sie nur mit einem ERA oder nur mit PDE-5-I vorbehandelt sind oder ob sie mit einer Kombination aus beidem vorbehandelt worden sind: Die Daten sind auf jeden Fall im Dossier als Subgruppenanalysen dargestellt – das kann ich definitiv sagen –, und sie sind auch durchweg konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtstudie. Da weicht jetzt auch keine irgendwo ab, jedenfalls nicht systematisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel, dann Frau Müller, Herr Lack.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Sie hatten ja eben gesagt, dass sich die Monotherapien durch den unterschiedlichen Zulassungsstatus in den verschiedenen Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde, erklären. Dann wären diese beiden Gruppen, wenn das wirklich so ist, erklärt. Aber was ist denn jetzt mit denjenigen, die nun gar keine Therapie hatten? Irgendein Medikament wird doch wahrscheinlich schon zugelassen gewesen sein. Gibt es das auch?

Herr Danzl (Actelion): Ja. Es gibt viele Länder auf der Welt, wo keines dieser Produkte zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen. Eine davon hat sich jetzt ergeben. Inwiefern sehen Sie das, was Sie eben erklärt haben, dass Sie sozusagen aus ethischen Gründen auch in Ländern, in denen nicht beide Medikamente oder keine Kombinationstherapie verfügbar war, Selexipag im Rahmen einer Studie angeboten haben, als auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar an, wo es ja dann Alternativen für die Patienten gegeben hätte, was hier eben nicht mehr vorkommt? Anderenfalls hätte man die Subgruppe, die relevant ist und die Herr Rosenkranz ja deutlich benannt hat, hier für die Nutzenbewertung heranziehen müssen.

Die zweite Frage ist noch einmal – das haben wir schon oft diskutiert – eine Frage an die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie zu der Vergleichstherapie. Ich habe es immer noch nicht verstanden. Wenn ich das richtig verstanden habe, haben Sie in den Leitlinien vor Vorhandensein der Ergebnisse dieser Studie sowohl Iloprost inhalativ als auch weitere Kombinationstherapien für diese Situation empfohlen? Ist das richtig?

Falls ja, haben Sie aber gleichzeitig gesagt, für diese gäbe es keine Evidenz. Das haben Sie ja bezüglich Iloprost auch in der Stellungnahme gesagt. Es wäre schön, wenn Sie das einmal erklären könnten, weil das ja hieße, wenn ich es nicht falsch verstanden habe, dass Sie, bevor es Selexipag gab, in den Leitlinien Empfehlungen gemacht haben, für die keine Evidenz da ist. Oder ist das ein Missverständnis?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich glaube, das ist ein Missverständnis. Ich will es noch einmal versuchen zu erläutern. Ich glaube, dafür ist zum einen die Entwicklung der Medikamente als solche über die Zeit wichtig, zum anderen das veränderte Studiendesign über die Zeit: Vor 15 Jahren war keine Therapie verfügbar, es gab einfache Studiendesigns, sechs Minuten Gehstrecke, zwölf Wochen Beobachtungszeit. Das gilt für PDE-5-Hemmer, das gilt für die frühen ERAs, und das gilt auch für inhalatives Iloprost.

Die Therapieempfehlungen gingen dahin, dass man, basierend auf der vorhandenen Evidenz und dieser Studienlage, gesagt hat, wir wählen, aus welchen Gründen auch immer, zwischen einem dieser Medikamente aus, wir behandeln, und wenn wir sehen, dass der Patient nicht gut genug darauf anspricht, dann eskalieren wir eine sequenzielle Kombinationstherapie. Basierend auf den jetzt neueren Studiendesigns, die über einen viel längeren Zeitraum liefen, die einen kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätspunkt untersucht haben, hat sich die Evidenz geändert, und in verschiedenen Studien – dazu gehört AMBITION, dazu gehört die SERAPHIN-Studie, und dazu gehört auch die GRIPHON-Studie – haben wir sehr übereinstimmend immer wieder gesehen, dass die Patienten davon profitieren, wenn wir die vorhandenen Substanzen in Kombination einsetzen.

Deswegen haben sich die Leitlinienempfehlungen geändert. Für Europa lässt man es offen und sagt, Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko können primär mit einer Monotherapie oder mit einer initialen dualen Kombinationstherapie behandelt werden. Warum lässt man es für Europa offen? – Zulassungsstatus, Verfügbarkeit. Basierend auf der Evidenz sagen wir für Deutschland – das ist Kölner Konsensuskonferenz; die entsprechenden Therapieempfehlungen sind am Freitag publiziert worden –, dass Patienten, für die ganz klar die diagnostischen Kriterien einer typischen PAH gelten, mit einer Kombinationstherapie behandelt werden müssen.

Um jetzt erneut auf die Vergleichstherapien zu sprechen zu kommen: Ich glaube, hier ist noch einmal der Begriff Stufentherapie wichtig. Die erste Stufe ist eben die Kombinationstherapie. Die nächste Eskalationsstufe war seither nicht klar. Die Leitlinien sagen, bei den ganz schwer Kranken parenterale Prostanoid-Therapie, was für die Patienten Pumpentherapie bedeutet, oder wir geben inhalatives Iloprost, das der Patient sechs- bis neunmal pro Tag inhalieren muss. Im Vergleich dazu stellt sich dann die Frage, wenn wir immer noch ein intermediäres Risiko in der Gruppe haben, die bereits mit einer Kombinationstherapie behandelt ist, wann wir helfen können und wie wir helfen können. Hier ist aus meiner Sicht die GRIPHON-Studie die einzige Studie, die einzige Evidenz, die wir zurzeit haben, die belegt, dass im Vergleich zu Placebo hier ein zusätzlicher Nutzen im Sinne einer deutlichen Reduktion des primären Studienendpunkts gezeigt werden konnte. – Ist das verständlich?

Frau Dr. Müller: Das ist sozusagen die einzige Evidenz für Selexipag, und sonst gibt es für diese Stufe keine Evidenz, die Sie zum jetzigen Zeitpunkt als valide genug betrachten?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Richtig. Allerdings will ich noch einmal darauf hinweisen: Wir reden hier über eine relativ seltene Erkrankung. Wir reden von häufig jungen Patienten, die uns, wenn die Krankheit progressiv verläuft, versterben, sodass wir als Behandler nicht sagen können, wir eskalieren jetzt nicht. Die Evidenz war hier seither für die Kombinationstherapien nicht wirklich vorhanden. Gott sei Dank ist sie jetzt besser. Aber wir müssen im Einzelfall entscheiden, wann wir eskalieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Lack; dann Frau Dr. Wieseler.

Herr Lack: Jetzt noch einmal: Also, es gibt eine Patientengruppe, oder gibt es sie nicht – – Das wollte ich von Ihnen jetzt noch einmal hören: Gibt es eine Patientengruppe, die unzureichend behandelt wurde oder die mit einer Kombitherapie unzureichend kontrolliert ist, bei denen ich nicht auf Iloprost oder parenterale Prostanoiden eskaliere? Gab es diese Patientengruppe vor Selexipag, sodass es Patienten ohne ausreichende Kontrolle gab, die ich nicht weiter eskaliert habe?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ja, das sind letzten Endes individuelle Therapieentscheidungen, weil uns die Evidenz hier auch fehlt. Hier können wir gar keine wirklich evidenzbasierten Therapieempfehlungen aussprechen, weil uns für diese spezielle Situation – nicht stabil auf Kombinationstherapie, wann weiter eskalieren? – letzten Endes die Daten fehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – So ist, meine ich, auch die zVT definiert, exakt so: patientenindividuell. Dann hätte man zumindest in manchen Fällen eben ein entsprechendes Angebot machen müssen. Dann hätte man auch bei denjenigen, die die First-Line-Kombi, so sage ich einmal, noch nicht gehabt hätten, möglicherweise noch nachsteuern können. Insofern verstehe ich vieles in dieser Studie nicht, die jetzt hier vorliegt. – Aber jetzt habe ich noch den pU zur Erwidern, dann Frau Wieseler, dann Frau Dr. Wenzel-Seifert.

Herr Danzl (Actilon): Wir sind die Antwort auf eine Frage von Frau Müller, glaube ich, noch schuldig, und zwar zur Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext. Das würde ich gerne an Herrn Schneider geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Zur Frage der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext: Im Prinzip haben wir dies im Dossier bereits erörtert. In Bezug auf GRIPHON im Speziellen ist es so, dass die Studie – das ist ja einer der Punkte – in ihrer Grundpopulation erst einmal ähnlich ist wie die deutsche Bevölkerung; das haben wir verglichen mit Daten aus dem überwiegend deutschen COMPERA-Register.

Was zum anderen die Wirksamkeit und die Annäherung angeht, die wir da vornehmen können, so können wir eben folgende Frage betrachten: Inwiefern unterscheiden sich die Ergebnisse der Subgruppe für Westeuropa, das heißt, für die Region, die noch am weitesten eine Überdeckung auf den deutschen Versorgungskontext hat bzw. eine sehr gute Überdeckung hat, von den Ergebnissen der Gesamtstudienpopulation? Da ist es eigentlich so, dass bei allen Endpunkten, zumindest bei allen, die mir jetzt bewusst sind, das Ergebnis in Westeuropa entweder genauso gut ist oder sogar tendenziell etwas besser ist, womit ich jetzt nicht sagen will, dass man deswegen einen höheren Nutzen annehmen müsste. Aber es deutet nichts darauf hin, dass die Studie aufgrund dessen nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Frau Müller; dann dazu Frau Wieseler und Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Müller: Aufgrund der Charakteristika, der Patientencharakteristika, der Baseline-Charakteristika, aber nicht aufgrund der noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, das ist Ihre Begründung; denn sie sind ja unterschiedlich.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Das ist die Frage, die wir die ganze Zeit diskutieren: Welche Optionen stehen hier im deutschen Versorgungskontext noch zur Verfügung? Unsere Meinung hierzu ist –wir sehen jetzt auch keinen Grund, davon abzuweichen –, dass in dieser speziellen Therapiesituation, wenn die Therapiemöglichkeiten mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und PDE-5-Inhibitoren ausgeschöpft sind, was nicht zwangsläufig heißt, dass die Patienten auch tatsächlich schon damit behandelt worden sein mussten, erst einmal eine Situation entsteht, in der eben keine Option zur Verfügung steht, so wie Herr Professor Rosenkranz dies gerade geschildert hat. Dass solche Optionen natürlich später, in einem schwereren Stadium der Erkrankung, noch einmal zur Verfügung stehen können und dann dort auch eingesetzt werden, ist meines Erachtens unbestritten. Es geht aber darum, dass sie in einer Situation, für die Selexipag zugelassen ist und in der sie in der Studie eingesetzt wurden, gerade noch keine Option bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Wieseler, bitte; dann Frau Dr. Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wieseler: Ich muss bekennen, dass ich die Situation jetzt als hinreichend unübersichtlich empfinde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich teile das, ja.

Frau Dr. Wieseler: Sie beschreiben, dass die Tatsache, dass wir so viele Patienten auf Monotherapie haben, an dem Ländermix liegt, den Sie in der Studie haben. Dazu gibt es erst einmal keine Daten, wie sich das auf die Länder verteilt, wie der Zulassungsstatus in all diesen Ländern ist. Es ist unklar, welche Therapieoptionen in diesen Ländern zur Verfügung gestanden haben. Es ist unklar, welche Anteile der Effekte, die Sie beschreiben, aus welcher Kombination von Zulassungsstatus, Verfügbarkeit, zweckmäßiger Vergleichstherapie kommen. Das macht aus meiner Sicht die Studien nicht besser interpretierbar.

Zudem gibt es ja wohl auch einen Anteil von Patienten, die in Deutschland randomisiert wurden, die auf einer Monotherapie sind. Dazu haben Sie darauf hingewiesen, dass es möglicherweise zu diesen Patienten, für die der jeweilige Kombinationspartner nicht infrage kam, keine Daten gibt. Insofern ist für mich offen, ob nicht zumindest für diesen Teil der Patienten dann eigentlich erst die Dualtherapie als Therapiealternative hätte angewandt werden müssen. Ich muss sagen, nach dieser Diskussion ist mir die Interpretation in keiner Art und Weise klarer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Antwort Herr Danzl, bitte.

Herr Danzl (Actelion): Ich bin dankbar für die Frage, weil es für uns als innovatives Unternehmen immer wieder die Herausforderung ist, mit innovativen Produkten und solchen Studien natürlich auch genau diese Fragestellungen zu bekommen. Aber zur detaillierten Beantwortung würde ich gern an Herrn Schneider weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider, bitte.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Ich wollte noch einmal speziell auf den Punkt zurückkommen, den Sie, Frau Wieseler, angesprochen hat. Es ist tatsächlich richtig: Die Verteilung der Einzeltherapien in der Studie, also ob die Patienten mit ERA-Monotherapie, mit PDE-5-Monotherapie oder mit Zweifachtherapie vorbehandelt wurden, ist in der Gesamtstudie natürlich unterschiedlich zu Deutschland. Das sehen wir zum einen an den schon von Herrn Danzl und Herrn

Professor Rosenkranz zitierten Verteilungen dieser Therapien in der Studie in deutschen Zentren. Zum anderen wird sie im Versorgungsalltag sicherlich auch unterschiedlich sein. Aber ich glaube, das ist hier gar nicht der entscheidende Punkt.

Für die Gesamtstudienresultate wäre es sicherlich wünschenswert, dass diese Verteilung exakt genauso ist; aber wenn wir das nicht haben, können wir sicherlich auch aus den Subgruppen entsprechende Informationen ziehen. Hierfür ist im Endeffekt nur entscheidend, wie sich diese Subgruppe dort in Bezug auf die Vortherapie verhält. Wir sehen in der Studie, dass die Ergebnisse in den Subgruppen nach Vorbehandlung eigentlich auch immer konsistent zueinander sind. Mit Sicherheit gibt es einmal bei einem Endpunkt eine Ausnahme, aber im Prinzip, bei den wichtigen Endpunkten, insbesondere beim primären Endpunkt, ist das Ergebnis innerhalb der Subgruppen nach Vortherapie immer konsistent zueinander. Insofern gehe ich durchaus davon aus, dass dies dann auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, auch wenn die Verteilung der Vortherapien vielleicht nicht exakt genauso sein wird wie in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich frage mich gerade, welchen Stellenwert das hat, wenn Sie in den anderen Subgruppen, im Grunde genommen im Komparatorarm, in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext untertherapiert haben, in dem Sie all diese Therapien zur Verfügung haben. Was heißt denn dann „mangelnde Effektmodifikation“?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Wir vermischen hier zwei Fragen. Zum einen geht es um die Frage: Ist die Studie in Bezug auf die Vortherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar? Ich glaube, das habe ich mit der letzten Frage beantwortet. Das andere ist die Frage: Welche Therapieoptionen stehen da noch zur Verfügung, in dieser Situation, in der Selexipag angewendet wird, und ist das so in der Studie abgebildet? Das ist wiederum eine andere Frage. Bei dieser Frage geht es eben darum: Was gibt es noch?

So, wie wir es im Dossier dargestellt haben, so, wie wir es in der Stellungnahme dargestellt haben, so, wie Herr Professor Rosenkranz es jetzt dargestellt hat, ist es so: Wenn Selexipag eingesetzt wird, ist eine Therapie alternativ mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder mit einem PDE-5-Hemmer nicht mehr sinnvoll, nicht mehr möglich, egal, aus welchen Gründen auch immer, ob der Patient nun eine Unverträglichkeit oder was auch immer hat oder ob eine Therapie mit insbesondere parenteralen Prostanoiden noch nicht infrage kommt. Natürlich, wenn sich der Zustand des Patienten weiter verschlechtert – das ist ja das, was in der Studie letztendlich abgebildet ist, auch wenn es eine placebokontrollierte Studie ist –, dann ändert sich dieses Verhältnis zwischen Nutzen der Behandlung und Belastung und Risiko durch die Behandlung so, dass für mich ein Patient auch einen schweren Status hat und diese Therapien dann infrage kommen. Aber das ist wiederum ein Schritt weiter in diesem Stufenmodell von Herrn Professor Rosenkranz; so nenne ich es jetzt einmal. Das heißt aber nicht, dass es die Situation vorher nicht gibt, in der wir Selexipag untersuchen und für die wir eben hier auch Zusatznutzen beanspruchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Wenzel-Seifert und Frau Groß. – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte gern noch einmal auf das Iloprost inhalativ zurückkommen. Sie haben ja selbst in Ihrer Studie zwei Teilpopulationen gebildet: die einen, die für Iloprost infrage kämen, die anderen nicht. Es ist die Frage offen geblieben, warum die einen dafür infrage kommen bzw. die anderen nicht dafür infrage kommen. Ich frage Sie als Teilnehmer, ob Sie das vielleicht doch einmal erläutern könnten.

Dann richte ich auch noch folgende Frage an Herrn Rosenkranz. Sie hatten gesagt, in Einzelfällen käme eine Iloprost-Therapie infrage. Können Sie das vielleicht noch einmal genauer erläutern? Was sind das für Einzelfälle? Vielleicht könnten Sie es auch etwas genauer quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Parenterale Prostanoiden würde ich hier herauslassen, weil sie eigentlich erst in einem Bereich eingesetzt werden, in dem Selexipag noch nicht oder nicht zugelassen ist. Bei Iloprost ist es so – zumindest sehen wir das so –, dass einfach die Behandlung mit Iloprost – – Also, Sie müssen sich das so vorstellen – das kann vielleicht Herr Professor Rosenkranz als Praktiker besser erklären –: Die Patienten inhalieren Iloprost sechs- bis neunmal täglich, und für jede Inhalation müssen Sie einen Zeitbedarf von etwa zehn bis 30 Minuten ansetzen. Das heißt, das ist unglaublich zeitaufwendig. Hinsichtlich der Behandlung selbst ist auch nicht zwangsläufig immer sichergestellt – da gibt es Parameter, die schief laufen können –, dass sie immer hundertprozentig funktioniert. Man weiß nicht, ob der Patient therapieadhärent sein kann oder ob er diese Belastung tatsächlich überhaupt tragen will. Insofern gehen wir davon aus, dass es einfach Patienten gibt, für die diese Therapie Iloprost zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch nicht infrage kommt. Wie gesagt, im weiteren Verlauf der Entwicklung der Erkrankung kann sich dieses Verhältnis zwischen dem Nutzen, den die Therapie bringt, und der Belastung, den Risiken, die damit verbunden sind, noch einmal ändern. Je schlechter der Zustand des Patienten wird, desto eher wird es auch positiv, und dann kommt es infrage. Aber Selexipag sehen wir eigentlich primär vorher, um dem Patienten schon zu helfen, bevor es ihm spürbar schlechter geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Rosenkranz zur Ergänzung, dann Frau Groß, dann Frau Rózyńska.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Sie hatten noch einmal nach dem Stellenwert von inhalativem Iloprost gefragt. Zum Teil ist es ja gerade schon – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nach der Quantifizierung war auch gefragt worden: Wie viele kämen dafür überhaupt in Betracht?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Entschuldigung, die Quantifizierung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Quantifizierung der Inhalativa. Wie viele kommen dafür theoretisch in Betracht?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Dazu, wie viele das sind, muss man aus meiner Sicht sagen, dass diese Frage irrelevant ist, da wir – ich will es noch einmal sagen – für Iloprost keine Daten für einen zusätzlichen Nutzen haben, basierend auf der Kombinationstherapie.

Wie viele Patienten kommen hier zahlenmäßig in Betracht? Wir haben – das müssen wir zu- geben – in diesem Bereich keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Sie können wir nicht haben, weil es diese Studie nicht gibt. Ich will den Punkt, was die Vergleichstherapie angeht, einmal herumdrehen. Was würden wir denn hier diskutieren, wenn man inhalatives Iloprost als Komparator genommen hätte? Dann säßen wir wahrscheinlich hier, und es würde gefragt werden: Wie können Sie denn nur inhalatives Iloprost nehmen? Sie wissen ja gar nicht, ob das in dieser Situation, basierend auf einer Kombinationstherapie, überhaupt hilft. – Aus diesem Grunde halte ich es durchaus für richtig, weiterhin für richtig, dass man hier Placebo als Komparator genommen hat.

Die Unübersichtlichkeit der Situation, die Sie vorhin angesprochen haben, besteht aus meiner Sicht nicht. Ich will es noch einmal zusammenfassen: Die initiale Therapieempfehlung ist, basierend auf soliden Daten, die Kombinationstherapie. Die parenteralen Prostanoiden werden laut Leitlinien für Patienten der Hochrisikogruppe in der Funktionsklasse IV empfohlen, und dazwischen, für Patienten auf Kombinationstherapie im intermediären Risikobereich, haben wir keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen – ich denke, das adressiert beide Fragen hier –, und aus diesem Grund halte ich diese Studie für absolut wertvoll, und sie zeigt – ich wiederhole es noch einmal – aus unserer Sicht einen Zusatznutzen bei diesen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor ich in der Rednerliste weitergehe, kurze Nachfrage: Was ist mit Riociguat? Das ist am Ende noch in die zVT aufgenommen worden. Zuerst hatten wir ja gesagt, „ohne“, dann am Ende „mit“. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Vielleicht kann ich das auch kurz kommentieren. Riociguat ist ein SGC-Stimulator, der wie die PDE-5-Hemmer den NO-Signalweg adressiert. Die Kombination aus Riociguat und PDE-5-Hemmern ist kontraindiziert. Im Rahmen der initialen Therapieentscheidung muss ich mich insofern entscheiden: Gebe ich einen PDE-5-Hemmer oder Riociguat? Aber ich kann nicht beides geben. Insofern ist das aus meiner Sicht irrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Wer möchte jetzt?

Frau Jägel (Actelion): Kurz ergänzend zur Situation Riociguat, was wir ja im Dossierprozess für Selexipag nicht beachtet haben: Wir haben erst am 13. Juni die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten. Das war an dem Tag, an dem wir – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei man die Vorgeschichte nicht zu diskutieren braucht, nicht, –

Frau Jägel (Actelion): Ja, brauchen wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – weil es immer darauf ankommt, wann wer wen worüber unterrichtet hat. Falls Sie auf die Diskussion Wert legen, können wir sie fürs Protokoll führen; das müssen wir aber nicht. – Ja? – Okay.

Frau Jägel (Actelion): Nein. Ich wollte nur ergänzen, dass wir Riociguat hier nicht berücksichtigt haben, weil dies einfach zu spät kam, um das Dossier anzupassen. Aber der medizinische Grund wurde ja jetzt von Herrn Rosenkranz noch einmal genannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann gehen wir jetzt weiter: Frau Groß und dann Frau Rózyńska.

Frau Groß: Ich möchte auch noch einmal auf die Subgruppe derjenigen Patienten zurückkommen, die bereits mit einer Kombitherapie behandelt werden. So, wie Sie das dargestellt haben, Herr Rosenkranz, ist es ja so, dass das eigentlich die Standardtherapie ist, dass das also nach den Leitlinien bereits der Behandlungsstandard für Deutschland ist. Was ich noch nicht so ganz verstanden habe, ist Folgendes: Gibt es eine Abgrenzung innerhalb dieser Patienten mit der dualen Therapie, zwischen denjenigen, die damit bereits ausreichend behandelt sind, und denen, die eben nicht mehr ausreichend behandelt sind? Ich frage dies, weil man Ihre Ausführung auch so verstehen könnte, dass eben nunmehr für alle Patienten eigentlich der Behandlungsstandard dann eben eine Dreifachkombination wäre. So könnte man Ihre Ausführungen durchaus verstehen. Aber so meinen Sie es ja nicht?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Richtig. Das ist ein wichtiger Punkt, den Sie dort ansprechen, und ihn möchte ich gerne aufgreifen. Wir haben in unserer Stellungnahme hierzu auch ganz klar Stellung bezogen und haben gesagt: Das soll nicht so sein, dafür gibt es auch keine solide Datenbasis. Vielmehr gibt es in den Leitlinien – die entsprechende Tabelle ist auch in unserer Stellungnahme enthalten – eine Risikostratifizierung für Verlaufskontrollen. Hierbei gibt es einen grünen, einen grauen und einen roten oder orangen Bereich. Wir wissen, dass dann, wenn die Patienten in dem grünen Bereich sind, davon auszugehen ist, dass sie einen stabilen Langzeitverlauf haben. Wenn sie nicht im grünen Bereich sind, ist davon nicht auszugehen, sondern es ist davon auszugehen, dass es sich weiter verschlechtert. Deswegen empfehlen wir hier, basierend auf den Leitlinienempfehlungen, dass man dann über eine Therapieescalation nachdenkt und nachdenken muss, wenn die Patienten nicht in die Niedrigrisikogruppe unter der initialen Kombinationstherapie zu bringen sind. Ich denke, dafür haben wir auch eine solide Basis. Aber – ich will es noch einmal sagen – es gibt keine Empfehlung. Zur initialen Triple-Kombinationstherapie gibt es keine Daten.

Meines Erachtens haben wir dies in unserer Stellungnahme ganz eindeutig spezifiziert: für Selexipag kein Stellenwert in der initialen Kombinationstherapie inklusive Triple-Therapie, für Selexipag kein Stellenwert bei den Hochrisikopatienten. Hier sind parenterale Prostanoiden laut Leitlinienempfehlungen vorgezogen, sodass sich der empfohlene Einsatz dieser Substanz, basierend auf der Studienlage, für die eben beschriebene Situation spezifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön; das beantwortet die Frage. – Frau Rózynska, bitte.

Frau Rózynska: Ich habe noch einmal eine Frage zur Nichteignung von Iloprost. Herr Schneider hat ja gerade ausgeführt, wann aus individuellen Gründen Iloprost für die entsprechenden Patienten nicht infrage kam. Ich wollte jetzt nur noch einmal nachfragen: Die Studie setzt sich ja aus ungefähr 50 Prozent Patienten aus WHO-Funktionsklasse II und ungefähr 50 Prozent aus Klasse III zusammen, und in Klasse III ist das Iloprost grundsätzlich zugelassen. Das heißt, für letztendlich die Hälfte der Patienten in der GRIPHON-Studie, die Funktionsklasse III sind, kommt Iloprost aus individuellen Gründen dann nicht infrage. Richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Vielleicht kann ich dazu noch einmal Stellung nehmen. Iloprost, Funktionsklasse III, Zulassung aufgrund der AIR-Studie: Hier sind Patienten eingeschlossen worden, die noch keine Kombinationstherapie an Bord hatten, sodass wir für den Einsatz von Iloprost in der beschriebenen Situation keine Daten haben. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass es, wenn man jetzt aus Patientensicht spricht – wir führen täglich Gespräche mit den Patienten –, einen Unterschied macht, ob die häufig jungen Patienten, die häufig jungen Frauen, ständig am Tag inhalieren müssen oder ob sie eine Pumpe haben oder ob sie eine Tablette nehmen können. Das heißt, auch aus praktischer Sicht, um aus der Sicht des Patienten zu sprechen – diese Diskussionen führen wir ständig im klinischen Alltag –, ist es als Vorteil zu werten, wenn ich eine oral verfügbare Substanz habe. Aber der Knackpunkt ist, glaube ich, die Datenlage, die wir für inhalatives Iloprost in der beschriebenen Situation nicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider, Ergänzung.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Auf die ursprüngliche Frage von Ihnen, ob wir das so sehen, ist die Antwort eigentlich im Prinzip: Ja. Also, es ist genau diese Population an Patienten, für die Iloprost noch nicht geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rieks, dann Frau Wieseler, dann Herr Müller.

Herr Rieks: Ich habe ebenfalls eine Verständnisfrage. Sie sagten gerade, dass initial keine Dreifachkombination gegeben werden sollte. Meine Frage: Sollen denn dann alle Patienten, die in der Funktionsklasse II bis III kommen, Selexipag erhalten, oder wird da auch noch einmal zwischen denjenigen unterschieden, bei denen eskaliert werden muss, und denjenigen, bei denen das nicht erforderlich ist?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich will noch einmal kurz die Tabelle zur Risikostratifizierung in den Leitlinien erörtern. Da spielt die Funktionsklasse eine Rolle, aber das ist nur einer der Parameter. Des Weiteren spielen invasiv gemessene Parameter der pulmonalen Hämodynamik, also Druck und Widerstand, eine Rolle, und es spielen eine Reihe anderer Parameter – Laborparameter, Sechs-Minuten-Gehstrecke, echokardiografische Parameter – eine Rolle, die uns insgesamt anzeigen, ob ein Patient ausreichend behandelt ist oder nicht. Wenn nach dieser umfassenden Beurteilung ein intermediäres Risiko besteht, dann wissen wir, dass das Sterblichkeitsrisiko innerhalb eines Jahres 5 bis 10 Prozent beträgt. Wir wissen, dass diese Patienten immer wieder hospitalisiert werden müssen, sodass davon auszugehen ist, dass wir diesen Patienten helfen, wenn wir sie zusätzlich behandeln.

Ich will jetzt aber auch noch einen kritischen Ton zur Therapieeskalation sagen. Ich glaube, am Anfang der ganzen Therapieüberlegungen muss eine korrekte Diagnose stehen. Damit haben wir ab und zu ein Problem, gerade bei den älteren Patienten. Deswegen haben wir für Deutschland diese Unterscheidung „typisch versus atypisch“ vorgenommen. Warum? Weil wir sehen, dass gerade in Deutschland sehr häufig diese Diagnose bei älteren Patienten unkritisch gestellt wird. Um hier einem nicht wirklich indikationsgerechten Einsatz vorzubeugen, besteht die Risikostratifizierung und besteht die Unterteilung in „typisch versus atypisch“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller und dann Frau Groß.

Herr Müller: Um das jetzt aufzugreifen, weil wir jetzt im Bundesausschuss auch weiter beraten müssen: Gibt es denn für diese Gruppe – Risikoklasse oder Funktionsklasse III, intermediäre Risikoklasse und Kombinationstherapie – eine komplette Auswertung im Dossier mit allen Subgruppen, Daten, Nebenwirkungen usw., wie wir es brauchen, um überhaupt weiter arbeiten zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Ich überlege gerade die Kriterien, die Sie erfüllt haben wollen. Im Prinzip geht es um Patienten in Funktionsklasse II und III, korrekt?

(Zurufe: Drei!)

– Drei?

Herr Müller: Drei; denn wenn ich mir die Tabelle angucke, sind die intermediären Risikopatienten in der WHO-Funktionsklasse III.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Im Dossier gibt es keine Subgruppenanalyse nach Behandlung und Funktionsklasse. Es gibt jeweils eine nach Funktionsklasse und nach Vorbehandlung. Aber eine integrierte mit beidem, mit Funktionsklasse, gibt es nicht. Ich weiß nicht; man müsste überlegen, ob wir das vielleicht nachliefern können, wenn es von Interesse ist. Das müssten wir dann aber halt, wie gesagt, nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Herr Schneider, Sie haben gerade angegeben, dass Sie für die Patienten in der Studie wissen, dass für sie Iloprost nicht infrage kommt. Da frage ich mich, woran Sie das festmachen; denn ein Einschlusskriterium war das nicht, und auch aus den Patientencharakteristika ist das für mich so jetzt erst einmal nicht ersichtlich. Woher wissen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (Actelion): Wir gehen letztendlich davon aus, weil sie sonst vermutlich nicht in die Studie eingeschlossen worden wären, sondern mit Iloprost behandelt worden wären. Dann hätten wir letztendlich eine andere Patientenpopulation – das haben wir eben auch zu verdeutlichen versucht –, die in einem anderen Status der Erkrankung ist, die in ihrer Erkrankung schon weiter fortgeschritten sind, falls wir hier Patienten haben, für die es gerade noch nicht infrage kommt. Wenn es schon infrage käme, dann wären sie ja damit behandelt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Vielleicht kann ich dem gerade noch etwas ergänzend hinzufügen: Wenn man sich die Studiendesigns anguckt, dann ist es ja immer so, dass für einen Studieneinschluss gefordert wird, dass die Patienten mindestens drei Monate stabil auf einer bestehenden Therapie eingestellt sein müssen. In dieser Situation – ansonsten wäre es ja auch ethisch gar nicht vertretbar – sind Patienten nicht automatisch Kandidaten für eine Therapieeskalation, sondern man hätte hier gesagt, wir lassen die Therapie auf dem Level, auf dem sie jetzt ist, sodass dies stabil eingestellte Patienten waren – davon ist auszugehen aufgrund der Einschlusskriterien, wie es in anderen Studien auch ist –; denn wir können ja nicht Patienten, deren Zustand sich verschlechtert, mit Placebo behandeln. Sie müssen wir, wenn sie sich verschlechtern, im klinischen Alltag eskalieren. Insofern ist davon auszugehen, dass solche Patienten aufgrund der Einschlusskriterien nicht eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lack, Sie werden sicherlich fragen, wie man das verstehen kann; denn wenn sie stabil eingestellt sind, dann brauche ich keine Therapieeskalation

mehr. Entweder ich brauche eine Therapieeskalation; wenn ich sie aber brauche – ich habe ja großes Verständnis dafür, wenn man sagt, man will nicht neunmal am Tag an diesem Röhrchen hängen –, dann muss man doch in irgendeiner Form zumindest darlegen, wieso die Patienten für eine alternative Eskalation eben hier nicht in Betracht kamen. Sie sagen jetzt, nein, das ist die weitere Therapieeskalation, und es gibt keine Evidenz, obwohl es doch in der Leitlinie – wenn ich das so richtig verstanden habe – so abgebildet ist. Das verwirrt mich ein klein wenig. Das mag aber am juristischen Grundstudium und an der fehlenden medizinischen Kenntnis liegen. Aber Herr Lack, Sie fragen das.

Herr Lack: Ich habe eine Frage. Die Zulassung ist doch „unzureichend kontrolliert“. Da waren die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, doch solche, die nicht bzw. unzureichend eingestellt waren. Die brauchten doch etwas; anderenfalls hätte man doch das Selexipag nicht hinzugeben müssen. Sie sagten jetzt gerade, sie seien stabil gewesen. Aber dann ist das ja jetzt nicht ganz das, was das zugelassene Anwendungsgebiet von Selexipag umfasst.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Also, ich verstehe Ihre Frage, aber ich glaube, ich muss hier noch einmal darauf hinweisen, dass sich die Behandelbarkeit dieser Erkrankung in den letzten Jahren ganz wesentlich verbessert hat. Sie hat sich deswegen verbessert, weil zusätzliche Medikamente on top untersucht worden sind.

Ich sage es jetzt einmal so: Wenn Sie Patient sind und es Ihnen immer schlechter geht, und ich bin Ihr Arzt und frage, ob Sie in eine Studie eingeschlossen werden wollen, in deren Rahmen Sie vielleicht ein Medikament bekommen oder aber ein Placebo, oder ob Sie wirklich ein Medikament haben wollen, dann würden Sie mir als Patient sagen: Natürlich brauche ich ein Medikament; es geht bergab. Das ist doch klar. Das würde auch keine Ethikkommission durchgehen lassen.

Insofern sind die Studien ja immer so konzipiert – das müssen sie auch so sein –, dass diejenigen Patienten, die unter der zugelassenen Best-of-Care-Medikation zusätzlich behandelt werden versus Placebo, in Studien eingeschlossen sind. Das hat in der Vergangenheit dazu geführt, dass wir diese Erkrankung heutzutage viel, viel besser behandeln können als vor zehn Jahren. Die vorliegende Studie ist aus meiner Sicht der nächste Schritt in diese Richtung. Wir können sehen, dass diejenigen Patienten, die diese Kombinationstherapie haben, zwar stabil eingestellt sind, aber nicht gut genug eingestellt sind, weil sie formal dem intermediärem Risiko zuzuordnen sind, von einer zusätzlichen Therapieeskalation profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pU noch einmal das Wort geben. – Entschuldigung; Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Es klang zwischendurch immer ein wenig an, dass Sie gesagt haben, ja, so eine Studie gegen zum Beispiel inhalatives Iloprost wäre auch gar nicht möglich. Natürlich ist auch eine offene Studie möglich, und wenn uns diese offene Studie erlaubt, die Fragestellung zu beantworten, die wir beantwortet haben müssen, ist uns das natürlich lieber als eine doppelblinde placebokontrollierte Studie. Darüber hinaus haben Sie ja selber in der vergangenen Woche in clinicaltrials.gov eine Studie eingestellt, in der Sie Macitentan gegen den Standard of Care physicians choice vergleichen. Also, Sie halten grundsätzlich eine solche Studie für machbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich verstehe jetzt nicht ganz, auf welche Studie Sie abzielen.

Frau Dr. Wieseler: Ich hatte mich auch eher an den Hersteller gewandt.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ach so. Vielleicht darf ich es – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Danzl.

Herr Danzl (Actelion): Ich wollte auch nachfragen: Auf welche Studie berufen Sie sich? Haben Sie denn irgendein Akronym?

Frau Dr. Wieseler: TOMORROW.

Herr Danzl (Actelion): Das ist eine pädiatrische Studie. Wenn Sie nachlesen, auf „clinicaltrials“ ist alles publiziert, und es ist eine pädiatrische Studie.

Frau Dr. Wieseler: Richtig. Ja, aber das zeigt ja nur umso mehr, wenn es sogar in einer pädiatrischen Studie machbar ist, dass es natürlich auch in einem Erwachsenenstudienkollektiv machbar ist, eine Studie gegen die zVT des G-BA durchzuführen.

Herr Danzl (Actelion): Das haben wir auch nie bestritten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann Herr Rosenkranz noch.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Also, ganz offen gestanden, muss ich noch einmal den Punkt aufbringen, warum wir überhaupt darüber diskutieren, ob die Studie gegen Iloprost hätte gemacht werden müssen. Ich bleibe dabei: Wir haben in dieser Situation überhaupt keinen Wirksamkeitsnachweis von Iloprost, und ich bin mir sicher: Hätte man es so gemacht, wäre genau das jetzt der Vorwurf, zu sagen, wie könnt ihr nur gegen Iluprost testen, ihr wisst doch gar nicht, dass es in dieser Situation hilft. Deswegen bleibe ich dabei: Ich halte es für wissenschaftlich korrekt, diese Fragestellung zu beantworten im Vergleich zu Placebo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das hatten wir ja vor etwa 20 Minuten auch schon einmal als Aussage zu Protokoll genommen. Dann haben wir es jetzt ein zweites Mal darin. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Herr Danzl, wenn Sie vielleicht kurz zusammenfassen wollen.

Herr Danzl (Actelion): Ja, herzlichen Dank, Herr Hecken. – Meine verehrten Damen und Herren, herzlichen Dank für die engagierte Diskussion. Sie hat heute wieder einmal gezeigt, wie wichtig es ist, für ein innovatives Produkt und die Beurteilung dessen in einem seltenen Erkrankungsbild die medizinische Sicht von Behandlern, aber auch die Sicht der Patienten einzubeziehen, die jetzt leider Gottes noch nicht zu Wort gekommen sind; denn die Patientenrelevanz und die zukünftige Positionierung dieser innovativen Therapieoption ist meines Erachtens am besten im Expertenaustausch durchzuführen. Von unserer Seite möchten wir noch einmal der Hoffnung Ausdruck verleihen, dass Sie als die Experten des G-BA die medizinisch relevanten Punkte in die abschließende Bewertung mit einfließen lassen und im Sinne der zukünftigen Behandlung für die PAH-Patienten in Deutschland urteilen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie sich dieser sehr spannenden Diskussion hier gestellt und die Fragen beantwortet haben. Somit ist die Anhörung an dieser Stelle beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Ende der Anhörung: 14.15 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Selexipag

Stand: Oktober 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Selexipag zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo/AM-NutzenV

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen grundsätzlich infrage:

- Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Regelung der Verordnung besonderer Arzneimittel in Anlage XI zum Abschnitt N der Arzneimittel-Richtlinie (Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel nach § 73d SGB V). Die letzte Änderung der Anlage XI trat am 20. Mai 2010 in Kraft. *Mit Wirkung vom 1. Januar 2011 ist Anlage XI außer Kraft getreten.*
 - Aufnahme von Bosentan, Iloprost zur Inhalation, Sildenafil und Sitaxentan in Anlage XI mit Beschluss vom 16. Oktober 2008 / 22. Januar 2009.
 - Aufnahme von Ambrisentan und Treprostinil in Anlage XI mit Beschluss vom 19. Februar 2009.

Macitentan (Orphan Drug < 50 Mio. Euro Umsatz mit der GKV in letzten 12 Kalendermonaten)
Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII:

Für erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II bis III liegt für Macitentan als Monotherapie oder in Kombination ein geringer Zusatznutzen vor.

Riociguat (Orphan Drug < 50 Mio. Euro Umsatz mit der GKV in letzten 12 Kalendermonaten)
Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII:

Für erwachsene Patienten der WHO Funktionsklassen II bis III mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit liegt für Riociguat ein geringer Zusatznutzen vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>
--	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA):	
Macitentan C02KX04 Opsumit®	Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III. Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern. (FI Opsumit® 2013-12)
Bosentan C02KX01 Tracleer®	Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptomen bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei: <ul style="list-style-type: none"> – Primärer (idiopathischer und erblicher) pulmonal arterieller Hypertonie – Sekundärer pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung – Pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie. Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt. (FI Tracleer® 2013-12)
Ambrisentan C02KX02 Volibris®	Volibris® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit. Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen. (FI Volibris® 2014-09)
Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5)-Hemmer:	
Sildenafil C02KX04 Revatio®	Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden bei primärer PAH und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. (FI Revatio® 2014-05)

Tadalafil C02KX05 Adcirca®	Adcirca® ist angezeigt zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose. (FI Adcirca® 2013-03)
Lösliche Guanylatcyclase-Stimulatoren	
Riociguat C02KX05 Adempas®	Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen. (FI Adempas® 2014-03)
Prostazyklin-Analoga:	
Iloprost B01AC11 Ventavis®	Behandlung erwachsener Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik. (FI Ventavis® 2014-10)
Treprostinil B01AC21 Remodulin®	Behandlung von 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. (FI Remodulin® 2012-01)
Epoprostenol B01AC09 generisch	Primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie EPOPROSTENOL-ROTEXMEDICA ist außerdem indiziert zur intravenösen Langzeitbehandlung von primärer pulmonaler Hypertonie (PPH) bei Patienten der Stadien III und IV gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), die nicht ausreichend auf eine konventionelle Therapie ansprechen, sowie von sekundärer pulmonaler Hypertonie (SPH) im Rahmen von Erkrankungen aus dem Formenkreis der Sklerodermie (SDD) aufgrund intrinsischer präkapillarer Lungengefäßkrankheiten bei Patienten in den NYHA-Stadien III und IV. Zur Langzeitanwendung stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung. (FI Epoprostenol-Rotexmedica® 2011-03)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	5
Systematische Recherche	5
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	7
Cochrane Reviews	13
Systematische Reviews	16
Leitlinien	45
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	52
Literatur	54

Indikation für die Recherche

als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO/ NYHA-Klasse II bis III.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

siehe Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Pulmonale arterielle Hypertonie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, AKDÄ, Clinical Evidence, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **557** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf

deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **111** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 25 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

6MWD	6-Minuten-Gehstrecke
AM	Arzneimittel
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CT	Kombinationstherapie
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
FDA	(US) Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MD	Mean difference
MT	Monotherapie
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
OS	Gesamtüberleben
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonararterieller Druck
PDE-5	Phosphodiesterase Typ 5
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RR	Risk Ratio
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [5]</p>	<p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnung besonderer Arzneimittel</p> <p>In Anlage 13 werden folgende Wirkstoffe aufgenommen: Bosentan Iloprost zur Inhalation Sildenafil (zur Anwendung bei PAH) Sitaxentan</p> <p>1) Bosentan: Das Anwendungsgebiet bosentanhaltiger Arzneimittel ist die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III bei primärer (idiopathischer und familiärer) PAH, sekundärer PAH in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung und bei PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittel-rechtlichen Zulassung für die Anwendung von Bosentan. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von bosentan-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft. <p>2) Iloprost: Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Zulassung von Iloprost zur Inhalation wurde von der EMEA unter „exceptional circumstances“ (außergewöhnlichen Umständen) erteilt. Dies ist der Fall, wenn ein Antragsteller nachweisen kann, dass er aus bestimmten Gründen in Bezug auf bestimmte Heilanzeigen keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann (vgl. Richtlinie 2001/83/EG Anhang I Teil 4 Abschnitt G). In diesen Fällen muss der Antragsteller insbesondere bezüglich der Sicherheit des Arzneimittels Auflagen erfüllen. Die Aufrechterhaltung der Zulassung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Auflagen abhängig. Daraus wird deutlich, dass dem Zulassungsstatus von Ventavis „allein aus statistischen
----------------------------------	--

Gründen [...] die Gefahr der nachträglichen Entdeckung seltener, schwerwiegender Nebenwirkungen“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115) innewohnt. Mithin ist die Einstufung von iloprosthaltigen Arzneimitteln als besondere Arzneimittel im Sinne des § 73d Abs. 1 SGB V sachgerecht. Laut Fachinformation sollte die Anwendung von Ventavis nur von einem in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung von iloprosthaltigen Arzneimitteln zur Inhalation sind demnach besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen.

- Für die Beurteilung und Verordnung von iloprosthaltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.

3) Sildenafil:

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Sildenafil werden zur Behandlung von Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (bei primärer PAH und pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit) als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen.

- Die Zulassung von Revatio® wurde von der EMEA unter „exceptional circumstances“ (außergewöhnlichen Umständen) erteilt. Dies ist der Fall, wenn ein Antragsteller nachweisen kann, dass er aus bestimmten Gründen in Bezug auf bestimmte Heilanzeigen keine vollständigen Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann (vgl. Richtlinie 2001/83/EG Anhang I Teil 4 Abschnitt G). In diesen Fällen muss der Antragsteller insbesondere bezüglich der Sicherheit des Arzneimittels Auflagen erfüllen. Die Aufrechterhaltung der Zulassung ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Auflagen abhängig. Daraus wird deutlich, dass dem Zulassungsstatus von Sildenafil „allein aus statistischen Gründen [...] die Gefahr der nachträglichen Entdeckung seltener, schwerwiegender Nebenwirkungen“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115) innewohnt. Mithin ist die Einstufung von sildenafilhaltigen Arzneimitteln als besondere Arzneimittel in der o.g. Indikation im Sinne des § 73d Abs. 1 SGB V sachgerecht. Laut Fachinformation sollte die Anwendung von Sildenafil nur von einem in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung von sildenafilhaltigen Arzneimitteln sind demnach

	<p>besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Beurteilung und Verordnung von sildenafilhaltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr (im Vorjahr der Benennung) behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.
<p>G-BA, 2009 [6].</p>	<p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13: Verordnung besonderer Arzneimittel</p> <p>1) Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ambrisentan (z. B. Volibris®) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“ ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittel-rechtlichen Zulassung für die Anwendung Ambrisentan-haltigen Arzneimittel. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von Ambrisentan-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der PAH erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft. <p>2) Arzneimittel mit dem Wirkstoff Treprostinil (z. B. Remodulin) werden als besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V in Anlage 13 aufgenommen. Das Anwendungsgebiet ist die Behandlung von Patienten mit primärer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit NYHA-Klasse III.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die „Anforderungen an den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie“

	<p>ergeben sich aus dem Krankheitsbild der PAH und den Anforderungen gemäß der arzneimittel-rechtlichen Zulassung für die Anwendung von Remodulin. Mit den genannten Facharztqualifikationen werden grundsätzliche Qualifikationen für den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgelegt. Für die Beurteilung und Verordnung von Treprostinil-haltigen Arzneimitteln ist es erforderlich, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie in der Behandlung der PAH erfahren ist. Dafür muss er mindestens 10 Patienten pro Jahr behandelt haben und jährlich mindestens 10 Zertifizierungspunkte an krankheitsspezifischen Fortbildungen dokumentieren. Die geforderte Anzahl an behandelten Patienten soll gewährleisten, dass der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Diagnostik und Behandlung verfügt. Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die der Arzt im Rahmen von spezifischen Fortbildungen vertieft.</p>
<p>G-BA, 2010 [7].</p>	<p>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI – Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie</p> <p>Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) geprüft, bewertet und ist zu der Entscheidung gekommen, in Anlage XI den Text zu Sildenafil als besonderem Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie zu ändern. Die einzelnen Änderungen finden sich im Beschlussentwurf. An dieser Stelle sind die Änderungen sowie die Literaturverweise zur Klarstellung in den Text eingearbeitet.</p> <p>Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung</p> <p>Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.</p> <p>Ursprünglich wurde Sildenafil nur für die Behandlung von Patienten der WHO-Funktionsklasse III zugelassen. Im Rahmen einer Neubewertung der Daten der beiden Studien, die zur Zulassung geführt haben, wurde die Zulassung für WHO-Funktionsklasse II beantragt und anschließend durch die EMEA genehmigt.</p> <p>Der Zulassung zugrunde lag eine Studie (randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert) bei 278 Patienten mit primärer PAH, PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die Studienpopulation umfasste 68 (25 %) Männer und 209 (75 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Altersbereich: 18 bis 81 Jahre) und einer 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) zwischen 100 und 450 m (Mittelwert 344 m) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63 %) hatten eine Diagnose mit primärer pulmonaler Hypertonie, 84 (30 %) eine Diagnose mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und 18 (7 %) eine Diagnose mit PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die meisten Patienten gehörten bei Studienbeginn in die WHO-Funktionsklasse II (107/277; 39 %) oder III (160/277; 58 %) und</p>

wiesen eine durchschnittliche 6-MWD von 378 m bzw. 326 m auf, weniger Patienten in die Funktionsklasse I (1/277; 0,4 %) oder IV (9/277; 3 %). Patienten mit einer linksventrikulären Auswurf-fraktion < 45 % oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraction < 0,2 waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-MWD in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Die relative Erhöhung der Gehstrecke gegenüber Placebo betrug 45 m ($p < 0,0001$), 46 m ($p < 0,0001$) bzw. 50 m ($p < 0,001$) für Sildenafil 20 mg, 40 mg und 80 mg. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung zwischen den einzelnen Dosen von Sildenafil. Die Verbesserung der Gehstrecke war bereits nach 4 Wochen Behandlung eindeutig feststellbar und konnte auch über 8 und 12 Wochen aufrechterhalten werden.

Bei allen Dosierungen von Sildenafil zeigten die Patienten eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) im Vergleich zu denen mit Placebo. Die für Placebo berichtigten Behandlungseffekte betrugen $-2,7$ mmHg ($p = 0,04$) für dreimal täglich 20 mg Sildenafil. Es gab keinen Nachweis für einen Unterschied in der Wirkung zwischen Sildenafil 20 mg und den höheren geprüften Dosierungen. Die mittlere Veränderung für den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) gegenüber dem Ausgangswert betrug -122 dyn \cdot s 2 \cdot cm $^{-5}$ mit dreimal täglich 20 mg Sildenafil. Nach 12 Wochen mit 20 mg Sildenafil war die prozentuale Senkung des PVR proportional größer (11,2 %) als die Reduktion für den systemischen Gefäßwiderstand (7,2 %).

Zusätzlich wurde eine Studie (randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind) durchgeführt, in der 212 Patienten mit primärer PAH sowie 55 Patienten mit einer PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit behandelt wurden. Die Patienten waren auf intravenös verabreichtes Epoprostenol (welches in Deutschland nicht zugelassen ist) eingestellt. Die meisten Patienten entfielen zu Studienbeginn auf die WHO-Funktionsklassen II (68/267; 26 %) und III (175/267; 66 %), weniger Patienten waren der Funktionsklasse I (3/267; 1 %) oder IV (16/267; 6 %) zugeordnet und bei einigen Patienten (5/267; 2 %) war die WHO-Funktionsklasse unbekannt.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-MWD in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert. Mit Sildenafil zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-MWD. Die mittlere placebokorrigierte Verlängerung der Gehstrecke unter Sildenafil betrug 26 m (95 % KI 10,8 bis 41,2; $p = 0,0009$). Bei Patienten mit einer Gehstrecke von ≥ 325 m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 38,4 m zugunsten von Sildenafil; bei Patienten mit einer Gehstrecke von < 325 m zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 2,3 m zugunsten von Placebo. Bei Patienten mit Primärer PAH war der Behandlungseffekt 31,1 m im Vergleich zu 7,7 m bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.

	<p>Im Vergleich zu Placebo wurde bei den Patienten unter Sildenafil eine statistisch signifikante Senkung des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) erreicht. Dabei war Sildenafil überlegen mit einer mittleren placebokorrigierten Senkung von $-3,9$ mmHg (95 % KI $-5,7$ bis $-2,1$; $p = 0,0003$).</p>
<p>G-BA, 2014 [8]</p>	<p>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</p> <p><u>Zugelassene Anwendungsgebiete:</u></p> <p>1) Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</p> <p>Riociguat (Adempas®) ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit</p> <ul style="list-style-type: none"> – inoperabler CTEPH, – persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. <p><u>Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</u></p> <p>Riociguat (Adempas®) als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pul-monal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Ver-besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.</p> <p>Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit CTEPH: gering</p> <p>b) Erwachsene Patienten mit PAH: gering</p>
<p>G-BA, 2014 [9].</p>	<p>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</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Opsumit®, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/ NYHA-Klasse II bis III.</p> <p>Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: gering</p>

Cochrane Reviews

<p>Liu, 2013 [15]. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the efficacy of endothelin receptor antagonists (ERAs) in the treatment of patients with PAH</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults and children (≥ 12 years) with PAH who required medical treatment for their condition and who were anticoagulated. Intervention: ERA alone or in combination Komparator: Any comparator Endpunkt: <i>Primary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Exercise capacity (as measured by a six-minute walk test (6MWD)). 2. World Health Organization (WHO) functional class or New York Heart Association (NYHA) functional class (WHO/ NYHA). 3. Borg dyspnoea scores and dyspnoea-fatigue ratings. 4. Mortality. <p><i>Secondary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cardiopulmonary haemodynamics including mean pulmonary artery pressure (PAP); pulmonary vascular resistance (PVR), cardiac index (CI), cardiac output (CO), systemic arterial oxygen saturation and systemic oxygen transport. 2. Pulmonary function tests. 3. Adverse events (for example, hepatic toxicity). <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=1471) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p>

3. Ergebnisdarstellung

Risk of Bias:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ARIES-1	+	+	?	+	+	?
ARIES-2	+	+	?	+	+	?
ASSET-1	+	+	?	-	-	?
BREATHE-1	+	+	?	+	?	?
BREATHE-2	+	+	?	+	?	?
BREATHE-5	+	+	?	+	?	?
Channick 2001	+	+	?	+	?	?
EARLY	+	+	?	+	+	?
Oaliè 2003	+	+	?	+	?	?
SERAPH	+	+	?	+	?	?
STRIDE-1	+	+	?	+	?	?
STRIDE-1 (100mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-1 (300mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-2	+	+	?	+	?	?
STRIDE-2 (100mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-2 (50mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-4	+	+	?	+	?	?
STRIDE-4 (100mg)	+	+	?	+	?	?
STRIDE-4 (50mg)	+	+	?	+	?	?

1) ERA vs placebo

6MWD (10 Studien; n=1356) (siehe Abbildung): statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von ERA im Vgl. zu Placebo; $I^2=0\%$

Analysis 1.1. Comparison 1 Endothelin receptor antagonists versus placebo, Outcome 1 Change from baseline in six-minute walk.

Review: Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension

Comparison: 1 Endothelin receptor antagonists versus placebo

Outcome: 1 Change from baseline in six-minute walk

Study or subgroup	ERAs		Placebo		Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
1 Non-selective ERA							
BREATHE-1	144	36.4 (69.5)	69	-7.8 (96.1)		12.1 %	44.20 [18.84, 69.56]
BREATHE-5	37	43.4 (49.3)	17	-9.7 (91.9)		3.6 %	53.10 [6.62, 99.58]
Channick 2001	21	70.1 (56.2)	11	-5.8 (120.5)		1.4 %	75.90 [0.74, 151.06]
EARLY	86	11.2 (74.76)	91	-7.9 (79.82)		15.0 %	19.10 [-3.67, 41.87]
Subtotal (95% CI)	288		188			32.0 %	34.82 [19.25, 50.40]
Heterogeneity: $Chi^2 = 4.10$, $df = 3$ ($P = 0.25$); $I^2 = 27\%$ Test for overall effect: $Z = 4.38$ ($P = 0.000012$)							
2 Selective ERA							
ARIES-1	134	33.2 (75.37)	67	-7.8 (78.88)		14.9 %	41.00 [18.21, 63.79]
ARIES-2	127	35.7 (79.99)	65	-10.1 (93.79)		10.9 %	45.80 [19.09, 72.51]
STRIDE-1	115	20.7 (59)	60	-13.44 (62.76)		21.0 %	34.14 [14.94, 53.34]
STRIDE-2 (100mg)	60	24.91 (57.5)	31	-6.49 (84.37)		7.1 %	31.40 [-1.67, 64.47]
STRIDE-2 (50mg)	60	17.76 (58.27)	30	-6.49 (84.37)		6.9 %	24.25 [-9.35, 57.85]

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Endothelin receptor antagonists can increase exercise capacity, improve WHO/NYHA functional class, prevent WHO/NYHA functional class deterioration, reduce dyspnoea and improve cardiopulmonary haemodynamic variables in patients with pulmonary arterial hypertension with WHO/NYHA functional class II and III. However, there was only a trend towards endothelin receptor antagonists reducing mortality in patients with pulmonary arterial hypertension.

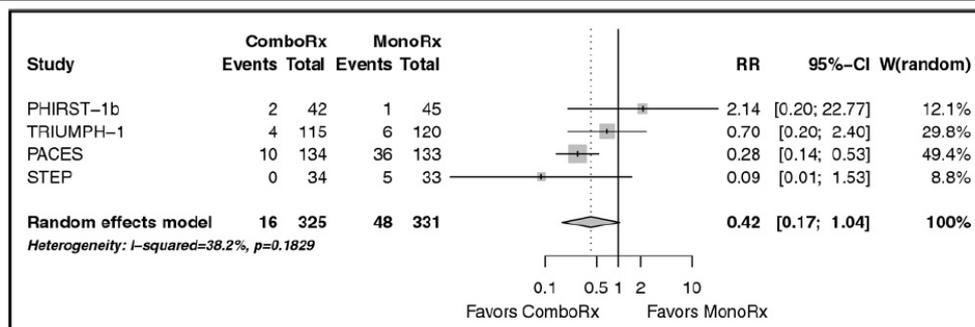
The head-to-head study conducted by SERAPH did not show that there was a significant difference between bosentan and sildenafil but because of the small sample size in this study, the results should be interpreted with caution.

1. Hinweise durch FB Med

- Einschluss einer kleinen Studie (n=33) in die Analysen zu Bosentan vs placebo, welche die Effekte von Bosentan in Kombination mit IV Prostacyclin vs Placebo + IV Prostacyclin untersuchte (keine sign. Unterschiede gezeigt)
- Es ist unklar, warum im Review angegeben wird, dass kein statistisch signifikanter Vorteil von Sildenafil vs. ERA in Bezug auf 6MWD gefunden wurde. Die Ergebnisse der Studie (MD -55.00; 95% CI -109.92 to -0.08) sprechen für einen statistisch signifikanten Vorteil von Sildenafil

Systematische Reviews

<p>Fox et al., 2011 [4].</p> <p>Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension</p> <p>Siehe auch: Bai et al., 2011 [1] und Zhu et al., 2012 [25].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Effekt der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie bei Patienten mit PAH</p>																																																																																																											
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PAH Intervention: Kombinationstherapie Komparator: Monotherapie plus Placebo Endpunkte: 6MWD, OS, klinische Verschlechterung (bestehend aus Tod, Hospitalisierung aufgrund von PAH, Lungentransplantation, Ausweitung des Therapieregimes mit einem weiteren PAH spezifischen Arzneimittel). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 Studien, 729 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p>																																																																																																											
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Jadad Score aller Studien ≥ 3, alles RCTs, bis auf eine Studie alle doppelblind</p> <p>Study-level characteristics of randomized controlled trials comparing dual combination therapy to monotherapy/placebo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Year</th> <th>Follow-up (weeks)</th> <th>Baseline Therapy</th> <th>Active Therapy Arm</th> <th>Jadad Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PHIRST-1b¹⁶</td> <td>2011</td> <td>16</td> <td>Bosentan PO</td> <td>Tadalafil 40 mg/day PO</td> <td>5 (excellent)</td> </tr> <tr> <td>TRIUMPH-1⁸</td> <td>2010</td> <td>12</td> <td>Bosentan (70%) or sildenafil (30%) PO</td> <td>INH treprostinil 18–54 μg 4\times/day</td> <td>3 (good)</td> </tr> <tr> <td>PACES⁷</td> <td>2008</td> <td>16</td> <td>Epoprostenol IV</td> <td>Sildenafil 20–80 mg 3\times/day PO</td> <td>5 (excellent)</td> </tr> <tr> <td>STEP¹⁷</td> <td>2006</td> <td>12</td> <td>Bosentan PO</td> <td>INH iloprost 5 μg 6–9\times/day</td> <td>4 (very good)</td> </tr> <tr> <td>COMBI¹⁸</td> <td>2006</td> <td>12</td> <td>Bosentan PO</td> <td>INH iloprost 5 μg 6\times/day</td> <td>3 (good)</td> </tr> <tr> <td>BREATHE-2¹⁹</td> <td>2004</td> <td>16</td> <td>Epoprostenol IV</td> <td>Bosentan 125 mg 2\times/day PO</td> <td>3 (good)</td> </tr> </tbody> </table> <p>INH = inhaled; IV = intravenously; PO = orally.</p> <p>- 6MWD (4 Studien): statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th colspan="3">ComboRx</th> <th colspan="3">MonoRx</th> <th rowspan="2">MD</th> <th rowspan="2">95%-CI</th> <th rowspan="2">W(random)</th> </tr> <tr> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PHIRST-1b</td> <td>42</td> <td>40.2</td> <td>56</td> <td>45</td> <td>18.8</td> <td>62</td> <td>21.40</td> <td>[-3.40; 46.20]</td> <td>23.3%</td> </tr> <tr> <td>PACES</td> <td>133</td> <td>29.8</td> <td>67</td> <td>123</td> <td>1.0</td> <td>67</td> <td>28.80</td> <td>[12.37; 45.23]</td> <td>53.0%</td> </tr> <tr> <td>STEP</td> <td>34</td> <td>30.0</td> <td>60</td> <td>33</td> <td>4.0</td> <td>61</td> <td>26.00</td> <td>[-2.98; 54.98]</td> <td>17.0%</td> </tr> <tr> <td>COMBI</td> <td>19</td> <td>9.0</td> <td>100</td> <td>21</td> <td>1.0</td> <td>27</td> <td>8.00</td> <td>[-38.42; 54.42]</td> <td>6.6%</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>228</td> <td></td> <td></td> <td>222</td> <td></td> <td></td> <td>25.22</td> <td>[13.26; 37.18]</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=0%, p=0.8463</p> </div> <p>- Mortalität (4 Studien): kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,42; 95 % KI 0,08-2,26; I²=21%)</p> <p>- Klinische Verschlechterung (4 Studien): kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,42; 95 % KI 0,17-1,04; I²=38%)</p>	Study	Year	Follow-up (weeks)	Baseline Therapy	Active Therapy Arm	Jadad Score	PHIRST-1b ¹⁶	2011	16	Bosentan PO	Tadalafil 40 mg/day PO	5 (excellent)	TRIUMPH-1 ⁸	2010	12	Bosentan (70%) or sildenafil (30%) PO	INH treprostinil 18–54 μg 4 \times /day	3 (good)	PACES ⁷	2008	16	Epoprostenol IV	Sildenafil 20–80 mg 3 \times /day PO	5 (excellent)	STEP ¹⁷	2006	12	Bosentan PO	INH iloprost 5 μg 6–9 \times /day	4 (very good)	COMBI ¹⁸	2006	12	Bosentan PO	INH iloprost 5 μg 6 \times /day	3 (good)	BREATHE-2 ¹⁹	2004	16	Epoprostenol IV	Bosentan 125 mg 2 \times /day PO	3 (good)	Study	ComboRx			MonoRx			MD	95%-CI	W(random)	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD	PHIRST-1b	42	40.2	56	45	18.8	62	21.40	[-3.40; 46.20]	23.3%	PACES	133	29.8	67	123	1.0	67	28.80	[12.37; 45.23]	53.0%	STEP	34	30.0	60	33	4.0	61	26.00	[-2.98; 54.98]	17.0%	COMBI	19	9.0	100	21	1.0	27	8.00	[-38.42; 54.42]	6.6%	Random effects model	228			222			25.22	[13.26; 37.18]
Study	Year	Follow-up (weeks)	Baseline Therapy	Active Therapy Arm	Jadad Score																																																																																																							
PHIRST-1b ¹⁶	2011	16	Bosentan PO	Tadalafil 40 mg/day PO	5 (excellent)																																																																																																							
TRIUMPH-1 ⁸	2010	12	Bosentan (70%) or sildenafil (30%) PO	INH treprostinil 18–54 μg 4 \times /day	3 (good)																																																																																																							
PACES ⁷	2008	16	Epoprostenol IV	Sildenafil 20–80 mg 3 \times /day PO	5 (excellent)																																																																																																							
STEP ¹⁷	2006	12	Bosentan PO	INH iloprost 5 μg 6–9 \times /day	4 (very good)																																																																																																							
COMBI ¹⁸	2006	12	Bosentan PO	INH iloprost 5 μg 6 \times /day	3 (good)																																																																																																							
BREATHE-2 ¹⁹	2004	16	Epoprostenol IV	Bosentan 125 mg 2 \times /day PO	3 (good)																																																																																																							
Study	ComboRx			MonoRx			MD	95%-CI	W(random)																																																																																																			
	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD																																																																																																						
PHIRST-1b	42	40.2	56	45	18.8	62	21.40	[-3.40; 46.20]	23.3%																																																																																																			
PACES	133	29.8	67	123	1.0	67	28.80	[12.37; 45.23]	53.0%																																																																																																			
STEP	34	30.0	60	33	4.0	61	26.00	[-2.98; 54.98]	17.0%																																																																																																			
COMBI	19	9.0	100	21	1.0	27	8.00	[-38.42; 54.42]	6.6%																																																																																																			
Random effects model	228			222			25.22	[13.26; 37.18]	100%																																																																																																			



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our meta-analysis shows only modest advantages of CT over MT. More studies are required to define the efficacy of CT in this population. Investigators and industry should publish all data on CT in PAH irrespective of study results to enable a future meta-analysis to reach firmer conclusions and help finalize guidelines.

5. Hinweise durch FB Med

Zhu schloss eine weitere kleine Studie mit 39 Teilnehmern in die Auswertung ein, ansonsten wurden in den Reviews von Zhu und Bai die gleichen Studien eingeschlossen wie bei Fox. Es ergaben sich für 6MWD und Mortalität vergleichbare Ergebnisse. Bei Zhu und Bai war der Endpunkt klinische Verschlechterung statistisch signifikant Unterschied (Zhu: RR 0,43; 95 % KI 0,26-0,72; I²=0%; Bai: RR 0,48; 95 % KI 0,26-0,91; I²=10%) zugunsten der Kombinationstherapie. Eine Definition der klinischen Verschlechterung ist beiden Reviews nicht zu entnehmen, so dass der Grund für die leichte Abweichung zum Review von Fox nicht nachvollzogen werden kann.

Zheng et al., 2014 [24].

Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical

1. Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit oraler PAH-zielgerichteter Therapien

2. Methodik

Population: erwachsene Patienten mit PAH

Intervention: any study on oral targeted therapies including oral prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostacyclin receptor agonists, and soluble guanylate cyclase stimulators (sGCS)

Komparator: Placebo

Endpunkt: Mortalität, klinische Verschlechterung (death, lung transplantation, interatrial fistulization, hospitalization due to decompensated PAH, the initiation of a new therapy, or worsening WHO functional class)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 Studien

trials
 Siehe auch
 Kuwana et
 al., 2013
 [12].

(RCTs), 4363 Patienten
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad

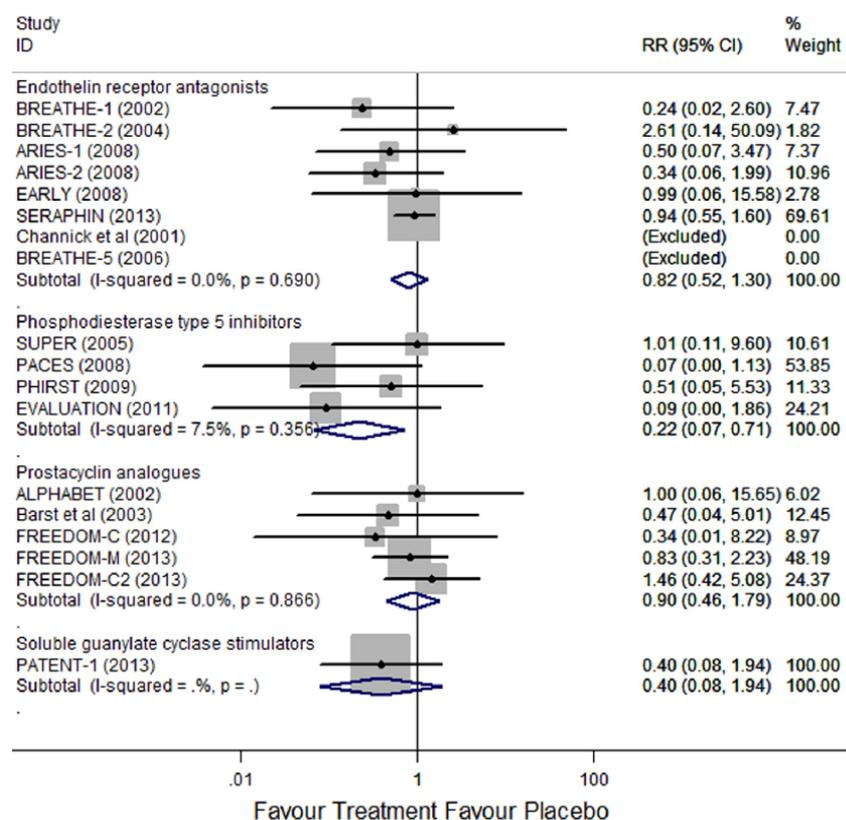
3. Ergebnisdarstellung

18 RCTs were included. Among them, eight RCTs assessed the effects of endothelin receptor antagonists (bosentan, ambrisentan and Macitentan), four RCTs assessed the effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil and vardenafil), five RCTs assessed the effects of prostacyclin analogs (beraprost and treprostinil), and one RCT assessed the effects of soluble guanylate cyclase stimulators (riociguat).

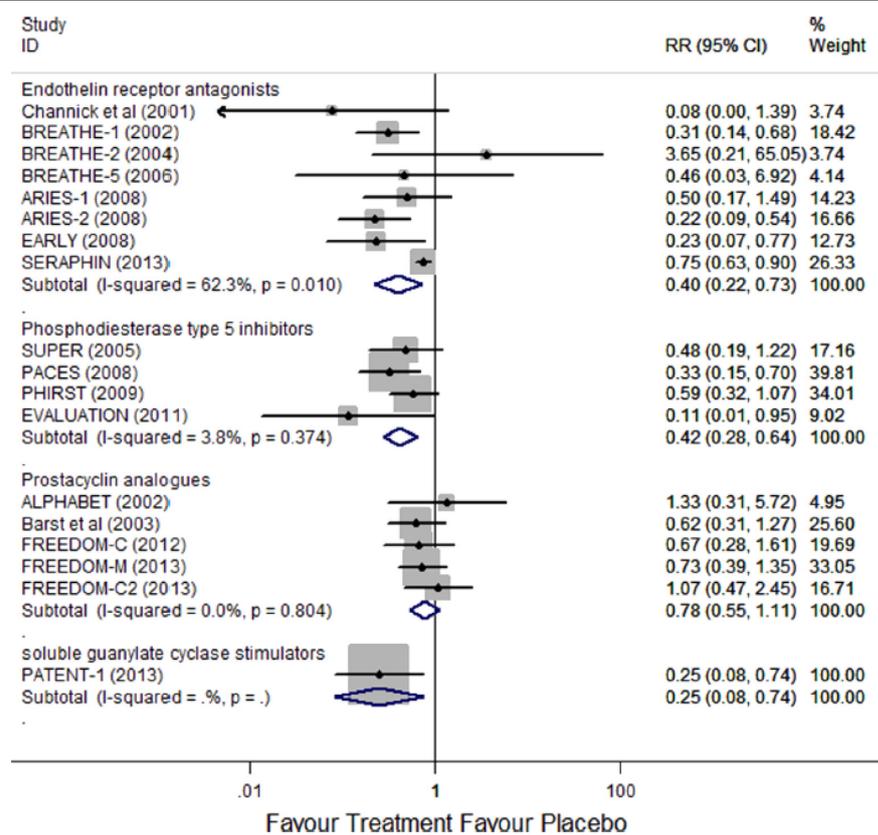
Jadad Score aller Studien zwischen 3 und 4, eine Studie (Bosentan vs. Placebo) erreichte 5.

Mortalität (siehe Abbildung):

- Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PDE-5 Hemmern im Vergleich zu Placebo
- Kein statistisch signifikanter Unterschied von ERA oder Prostanoiden
- Keine der 18 Einzelstudien zeigte signifikanten Unterschied

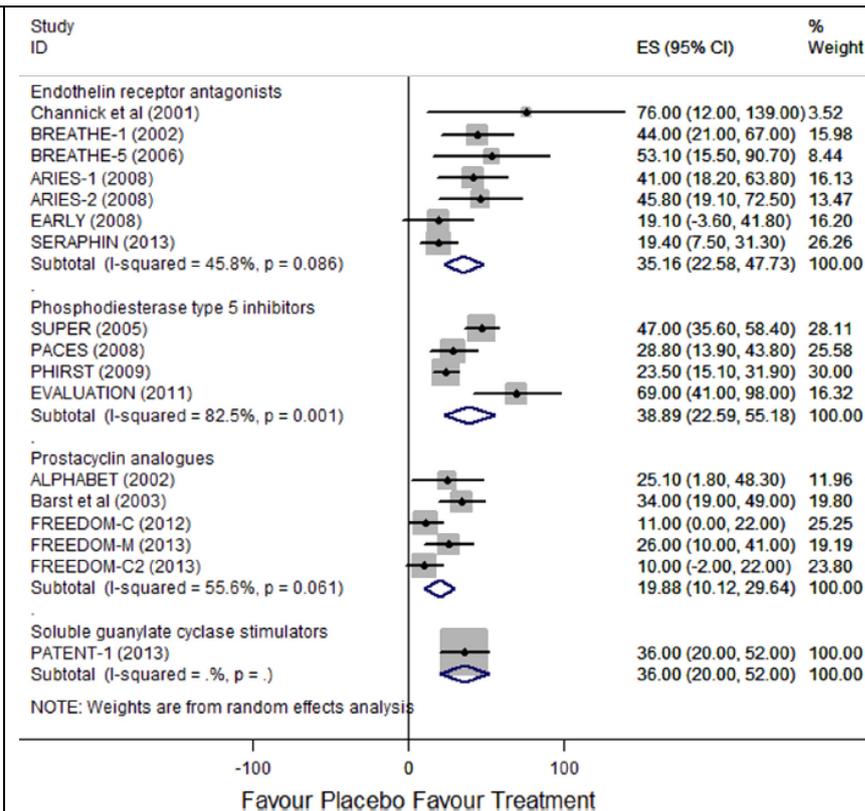


Klinische Verschlechterung: siehe Abbildung



- Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ERA und PDE-5 Hemmern im Vergleich zu Placebo
- Kein statistisch signifikanter Unterschied von Prostanoiden

6MWD (siehe Abbildung): Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PDE-5 Hemmern, ERA und Prostanoiden im Vergleich zu Placebo



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In this meta-analysis, we included three new oral agents available for PAH treatment in recent years. Our study suggested that phosphodiesterase type 5 inhibitors significantly improved mortality in patients with PAH. Endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors and riociguat significantly reduced clinical worsening, ameliorated WHO function class, and increased the 6-min walk distance. However, oral prostanoids only showed a mild effect on 6-min walk distance, and significantly increased the incidence of withdrawal due to adverse effects.

In this study, we found that PDE-5Is were associated with a statically significant reduction in mortality. However, in a previous meta-analysis, [Ryerson et al.](#) did not find any favorable effects of PDE-5Is on survival. This difference may be explained by a larger sample size in our study. We included a new RCT and had a larger number of studies and patients. However, in [Coeytaux et al.](#)'s meta-analysis, they analyzed the same data, but got different results. This discrepancy was caused by different model which was adopted in the meta-analysis. In Coeytaux et al.'s study, they used random-effects model to calculate summary estimates. However, we chose the fixed-effect model according to the heterogeneity test ($I^2=3.8\%$; $p=0.374$). Random-effect model was more inclined to give less significant p values than fixed-effect model and draw a conservative conclusion. Therefore, we got a statistically significant result, while they got a non-significant result. The discrepancy also reflected that the mortality reduction of PDE-5I in this metaanalysis was unstable. This could be explained by small sample size, short duration and few end-point events in the four trials

	<p>of PDE-5I. We also found that ERAs and oral prostanoids were not associated with a change in mortality. The results are in accordance with previous studies.</p> <p>Notably, this study suggested that oral prostanoids only showed a mild effect on 6 MWD, and did not have any effect on mortality, clinical worsening, and WHO functional class amelioration. Moreover, they obviously increased the incidence of withdrawal. These results suggested that among the three classes of oral drugs, oral prostanoids might have the weakest therapeutic effects and most adverse effects. Therefore, although FDA has approved beraprost and treprostinil for the treatment of PAH, we think they should be less recommended in clinical practice.</p> <p>In conclusion, our meta-analysis suggests that all oral agents confer a therapeutic benefit. Of these, only PDE-5Is has a proven survival benefit. ERAs and riociguat are efficient in reducing clinical worsening, and ameliorating exercise capacity. These observations support the use of oral targeted therapies in the treatment of PAH. However, among the four classes of drugs, oral prostanoids should be less recommended as the adverse effects and weak therapeutic effects.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Kuwana et al. (2013) untersuchten nur Auswirkungen auf 6MWD und fanden vergleichbare Ergebnisse. Für alle Substanzklassen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo aufgezeigt und auch für alle Wirkstoffe innerhalb dieser Substanzklassen, bis auf inhaliertes Iloprost.</p> <p>Zusätzlich wurde in dieser Studie die Subgruppe der Patienten mit PAH, die mit Bindegewebserkrankungen assoziiert ist, untersucht. Hier zeigte sich für Sildenafil, Tadalafil, Ambrisentan, Epoprostenol und Beraprost ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo aber nicht für Bosentan und Treprostinil.</p>
<p>He CJ et al., 2015 [11].</p> <p>Efficacy and safety of phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit von PDE-5 Hemmern bei PAH mit Fokus auf 6MWD</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PAH Intervention: PDE-5 Hemmer Komparator: k.A. Endpunkte: 6MWD, NYHA Funktionsklasse, klinische Verschlechterung, Mortalität Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 08/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, 1056 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: We used the Jadad scale modified by Gummesson for assessment of the study quality. The quality scale ranges from 0 to 5 points with a report of score <3 as low quality and</p>

n: A meta-analysis focusing on 6MWD

report of score ≥ 4 as high quality.

Erfassung der Heterogenität: A fixed-effect model was used for consistent studies, whereas a random-effect model was used for heterogeneous studies. Statistic value I^2 was used to quantify the degree of inconsistency with a score of 25, 50, and 75% representing low, moderate, and high levels of inconsistency. $P < 0.05$ was regarded as statistically significant.

3. Ergebnisdarstellung

729 patients in the PDE-5 inhibitors treatment group and 327 patients in the placebo group. The mean follow-up duration ranged from 6 weeks to 16 weeks. The majority etiology was idiopathic PAH or associated PAH. Iversen's study only enrolled Eisenmenger syndrome (ES) patients, and half participants in Singh's studies were ES patients, others were idiopathic PAH. All six studies predominantly included NYHA class II or III patients.

Table 1
The baseline characteristics and Jadad score of six studies included in meta-analysis.

Study/publish year	Sample size (n)	Etiology (%)	Mean age (y)	Female (%)	NYHA II/III/IV (%)	Treatment group	Control group	Follow-up duration (weeks)	Jadad score
Singh 2006	20	IPAH(50) PAH-ES(50)	25	75	40/55/5	Sildenafil 100 mg tid	placebo	6	4
Iversen 2010	21	PAH-ES(100)	42	67	43/48/5	Sildenafil 50 mg tid	placebo + bosentan	12	4
Galiè 2005	278	IPAH(63), APAH(37)	49	75	27/58/3	Sildenafil 20 mg, 40 mg, 80 mg tid	placebo	12	5
Simonneau 2008	267	IPAH(79), APAH(21)	48	80	25/66/6	Sildenafil 80 mg tid	placebo + epoprostenol	16	5
Galiè 2009	405	IPAH(61), APAH(39)	54	78	32/65/3	Tadalafil 2.5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg qd	Placebo + bosentan	16	5
Jing 2011	66	IPAH(59), APAH(29)	31	80	45/54/0	Vardenafil 5 mg bid	placebo	12	4

6MWD (6 RCTs)

Statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo in 5 von 6 Studien. Mittlere Verbesserung von 40,17 Metern (95% KI: 22,56 bis 57,78; $p < 0,0001$, $I^2 = 74\%$)

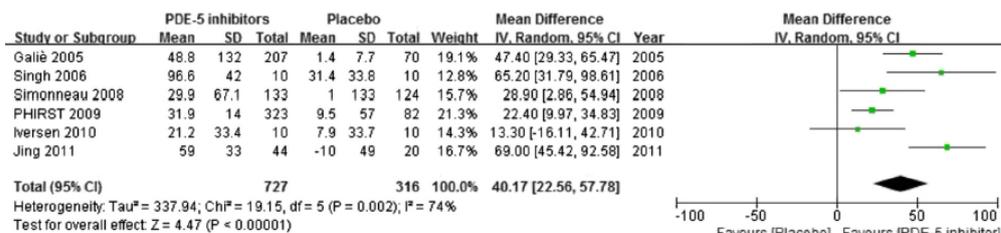


Fig. 2. Mean change from baseline in 6MWD for PDE-5 inhibitors versus placebo.

Subgruppenanalyse bezüglich Monotherapie und Kombinationstherapie zeigte bessere Ergebnisse für Patienten mit Monotherapie (Verbesserung um 49 Meter) im Vergleich zu Patienten, die zusätzlich Bosentan oder Epoprostenol erhielten (Verbesserung um 22 Meter).

Gesamtmortalität (4 RCTs, 1016 Patienten): kein stat. signifikanter Unterschied.

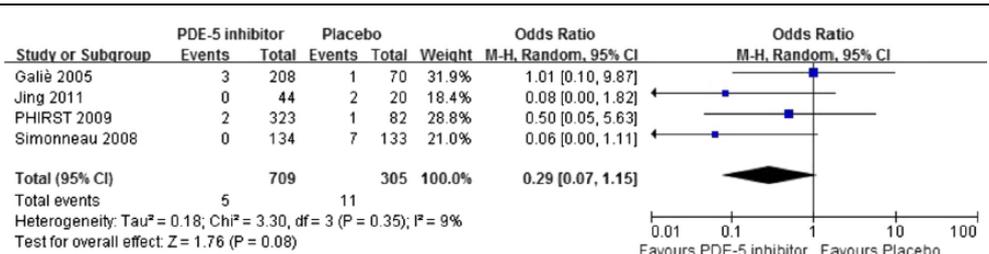


Fig. 5. All-cause mortality for PDE-5 inhibitor versus placebo.

Klinische Verschlechterung (4 RCTs, 853 Patienten): stat. signifikanter Unterschied zugunsten PDE-5 Hemmern (OR=0,34, 95% KI: 0,21 bis 0,56; p<0,0001; I²=0%)

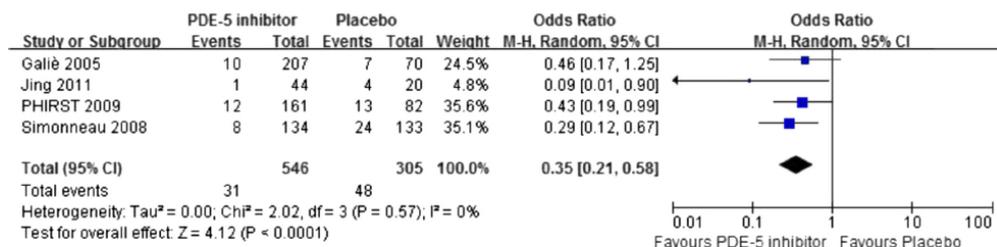


Fig. 6. Incidence of clinical worsening for PDE-5 inhibitor versus placebo.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, PDE-5 inhibitors improve 6MWD, clinical symptoms, hemodynamic parameters and have a tendency of survival benefits of patients with PAH. As for monotherapy, it can substantially increase 6MWD compared with combination therapy. Further large, well-designed randomized controlled trials focusing on long-term efficacy is necessary.

Coeytaux et al., 2014 [3].

Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

Effekt einzelner Arzneimittelgruppen gegenüber Placebo bei Patienten mit PAH

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: pharmacotherapy with calcium channel blockers, prostanoids (epoprostenol, treprostinil, iloprost), endothelin antagonists (bosentan, ambrisentan), or phosphodiesterase inhibitors (sildenafil, tadalafil)

Komparator: comparison of one pharmacotherapy vs another (or vs placebo or standard therapy) or monotherapy vs combination therapy

Endpunkte: Kurz- oder Langzeiteffekte, UE

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1995-2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 37 Studien, davon 28 RCTs.

Qualitätsbewertung der Studien: We evaluated the quality of individual studies using the general approach described in the US Agency for Healthcare Research and Quality's "Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews."

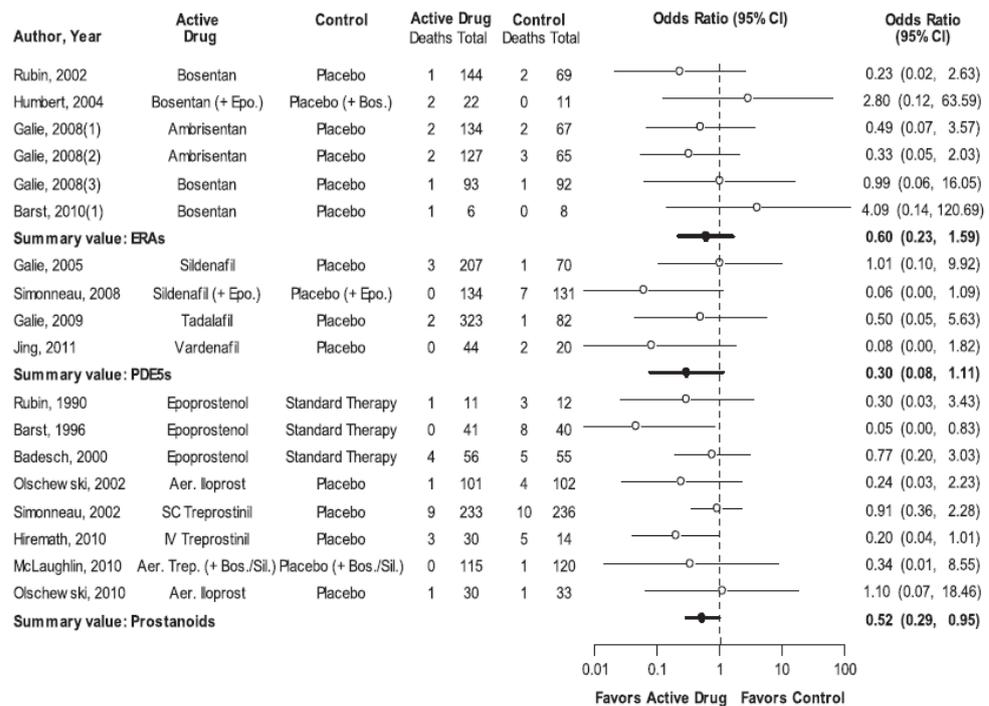
3. Ergebnisdarstellung

Siehe auch: McCrory et al., 2013 [16].

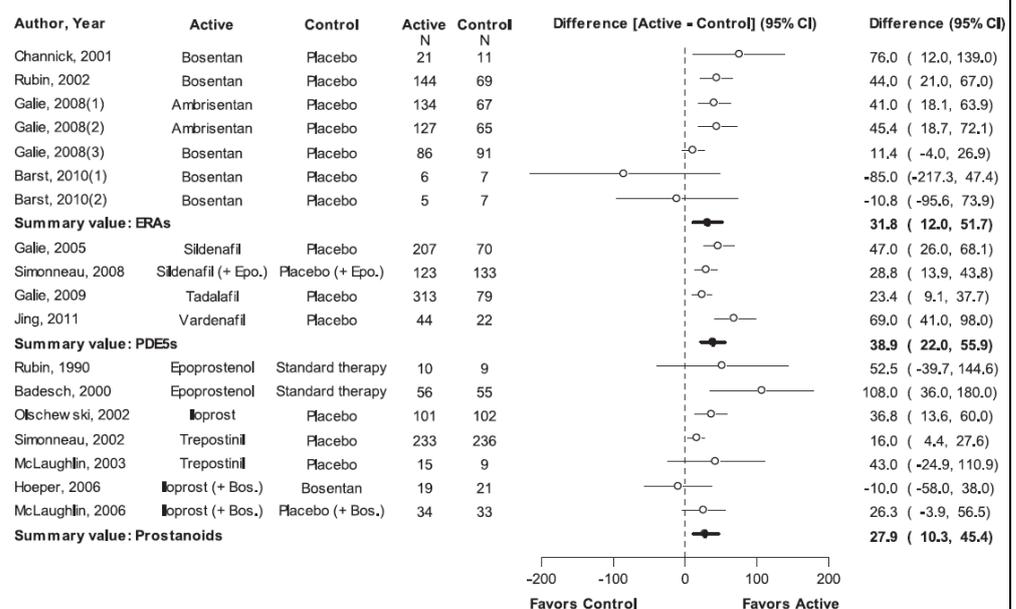
Es werden nur die Ergebnisse aus den 28 RCTs dargestellt.

Of the 28 included RCTs, 18 (64%) were rated good quality, nine (32%) fair quality, and one (4%) was poor quality

- **Mortalität (18 Studien):** kein statistisch signifikanter Unterschied der aktiven Substanzen vs. Placebo bzw. zwischen Kombinations- und Monotherapie

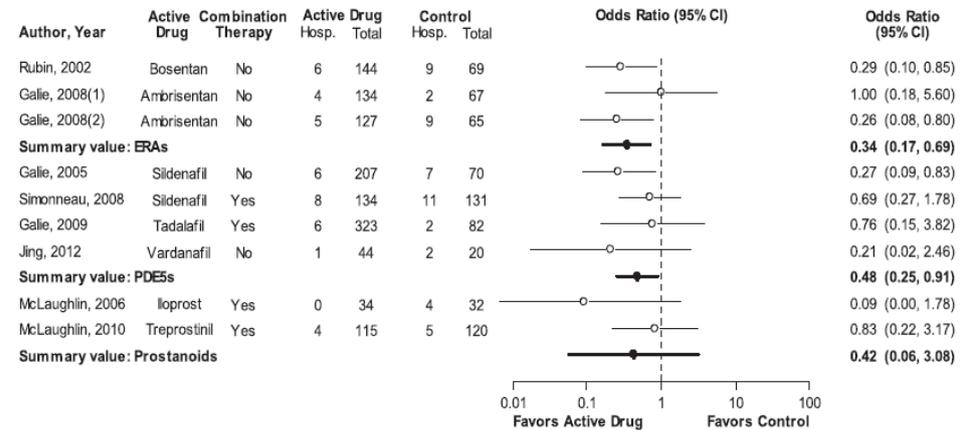


- **6MWD (18 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten aller aktiver Therapien vs. Placebo (siehe Abbildung) und zugunsten der Kombinationstherapie (3 Studien, Differenz 23,9 m (95 % KI 8,0-39,9).



Hospitalisierung (9 Studien, 1918 Patienten):

- statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der aktiven Therapien ERA und PDE5 vs. Placebo (siehe Abbildung),
- kein statistisch signifikanter Unterschied für Prostanoid vs. Placebo



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our findings also suggest an improvement in 6MWD when a second drug is added to monotherapy. These findings are generally consistent with current guideline recommendations for monotherapy as initial treatment, with combination treatment reserved for patients who have an inadequate clinical response to monotherapy.

5. Hinweise durch FB Med

Keine Berechnung von Heterogenität.

Die Ergebnisse von Coeytaux (2013) fassen die Ergebnisse der Studie von McCrory et al. (2013) zur Wirksamkeit von PAH-spezifischer Therapien zusammen.

Ryerson et al., 2010 [18].

Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

Einfluss unterschiedlicher PAH-zielgerichteter Therapien auf Mortalität

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: PAH-zielgerichtete Therapien

Komparator: nicht präspezifiziert

Endpunkte: Mortalität

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 RCTs

Qualitätsbewertung der Studien: We used the Jadad score and the Cochrane Collaboration's tool for assessing methodologic quality and risk of bias, and accepted only those trials with a score of three or greater (two or greater for trials of intravenous agents) using these scales.

3. Ergebnisdarstellung

Prostanoid (siehe Abbildung):

- Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Epoprostenol und i.v. Trepostinil
- Kein statistisch signifikanter Unterschied für Iloprost und Trepostinil (subkutan)

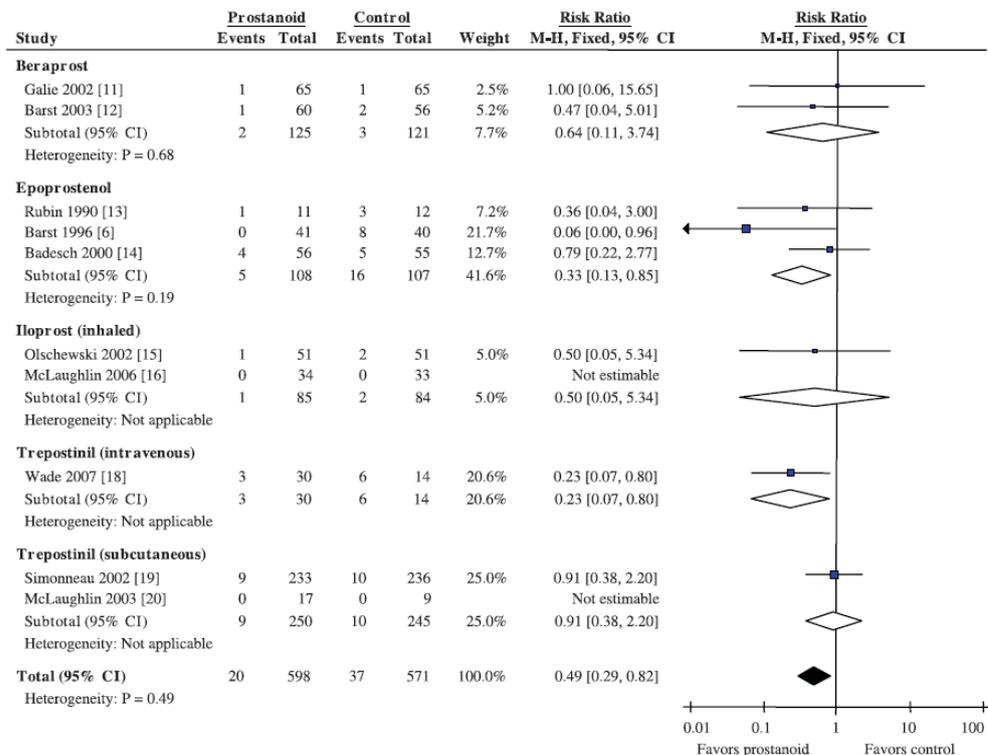


Figure 2 Effects of prostanoids on mortality during treatment of PAH. CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel method.

ERA (8 Studien, 1273 Patienten): Kein statistisch signifikanter Unterschied insgesamt und für keine der jeweiligen Substanzen (Ambrisentan, Bosentan, Sitaxsentan)

PDE-5 Hemmer (3 Studien, 950 Patienten): Kein statistisch signifikanter Unterschied insgesamt und für keine der jeweiligen Substanzen (Sildenafil, Tadalafil)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The present robust meta-analysis suggests that prostanoids, ERAs, and PDE5 inhibitors all confer a therapeutic benefit. Of these, only intravenous prostacyclins has a proven survival benefit, particularly in patients with severe disease. Non-intravenous prostanoids, ERAs, and PDE5 inhibitors have not been shown to improve mortality, however these agents have not been adequately studied in patients with the most severe disease. Additional studies will be required to determine the optimal dose and duration of these therapies in exacting the best possible outcomes at the lowest cost and risk of adverse events for patients.

Lee et al.,
2013 [13].

1. Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit von Bosentan bei Patienten mit PAH

Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension.

Siehe auch Ergebnisse zu Bosentan He et al., 2010 [10].

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: orales Bosentan

Komparator: Placebo

Endpunkte: 6MWD, klinische Verschlechterung (Hospitalisierung aufgrund von PAH, Notwendigkeit des Abbruchs der Studie weil Therapieregime gewechselt werden muss, interatriale Fisteln, Lungentransplantation, Tod), WHO-Funktionsklasse, UE, Mortalität

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 Studien (RCTs), 706 Patienten

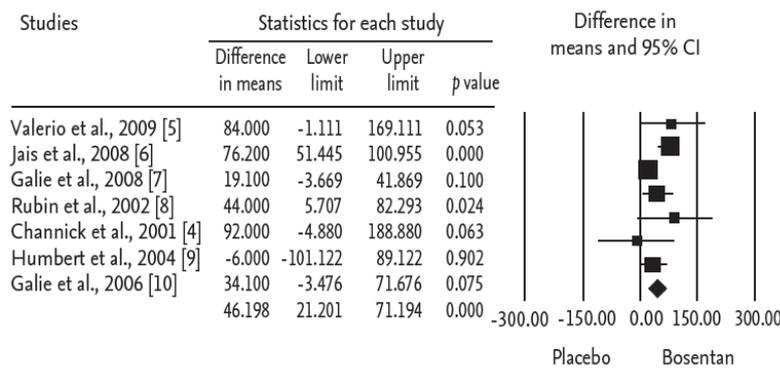
Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score, Funnel plot

3. Ergebnisdarstellung

Eine Studie hatte einen Jadad Score von 1, alle anderen lagen zwischen 3 und 5. Kein Hinweis auf Publikationsbias

Heterogenität für 6MWD gefunden, aber nicht für die anderen Wirksamkeitsendpunkte

- **6MWD (7 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bosentan vs. Placebo (siehe Abbildung und Tabelle).



- **Funktionsklasse:** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bosentan vs. Placebo (siehe Tabelle).
- **Klinische Verschlechterung (7 Studien):** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bosentan vs. Placebo (siehe Tabelle).

Table 2. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan in pulmonary hypertension								
Study type	Outcome	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity		
			WMD or OR	95% CI	p value	Model	p value	I ²
Efficacy	6-MWD	7	46.19	21.20–71.19	2.9 × 10 ⁻⁵	R	0.027	57.7
	mPAP	5	-6.026	-8.785– -3.268	1.8 × 10 ⁻⁶	F	0.995	0
	Clinical worsening	6	0.252	0.140–0.454	4.6 × 10 ⁻⁷	F	0.252	24.2
	Functional class amelioration	5	1.650	1.047–2.601	0.031	F	0.489	0
Safety	SAE	5	0.948	0.556–1.614	0.843	F	0.806	6
	Abnormal LFT	5	2.312	1.020–5.241	0.045	F	0.470	0
All-cause mortality	Death	4	0.842	0.215–3.300	0.805	F	0.541	0

WMD, weighted mean difference; OR, odds ratio; CI, confidence interval; 6-MWD, 6-minute work distance; R, random effects model; mPAP, mean pulmonary arterial hypertension; F, fixed effects model; SAE, serious adverse events; LFT, liver function test.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis showed that bosentan therapy efficiently improved symptoms and hemodynamics in patients with PAH. In addition, bosentan therapy was safe and well tolerated. Although the long-term efficacy and safety of the medication must be more fully established, bosentan confers therapeutic benefits in patients with PAH. Further long-term studies are needed to adequately assess its efficacy and safety.

5. Hinweise durch FB Med

Im Review von He et al. waren 2 Studien weniger eingeschlossen, die noch nicht zur Verfügung standen. Die Ergebnisse von He et al. sind mit den Ergebnissen von Lee et al. vergleichbar.

Li et al., 2013 [14].

Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: a meta-analysis.

1. Fragestellung

Wirksamkeit und Sicherheit von Prostazyklin und Prostazyklin-Analoga in der Therapie der PAH

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: Prostazyklin, Iloprost, Treprostinil, Beraprost. Als Monotherapie oder in Kombination

Komparator: Placebo als Monotherapie oder in Kombination oder konventionelle Therapie

Endpunkte: 6MWD, NYHA-Funktionsklasse, Mortalität

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 Studien (RCTs), 1606 Patienten. 5 RCTs mit Iloprost, 3 RCTs mit Treprostinil

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale

Siehe auch Zheng et al., 2014 [23] und Xing et al., 2011 [21]

3. Ergebnisdarstellung

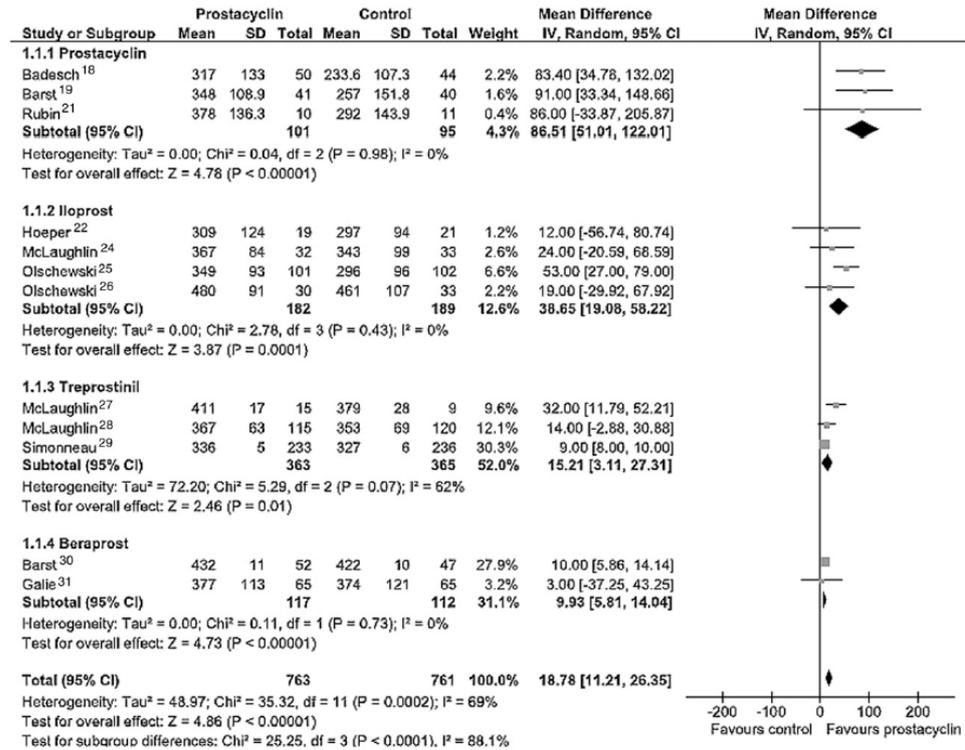
Beraprost ist nicht zugelassen.

Es waren 5 RCTs mit Iloprost eingeschlossen. Davon 2 mit Placebo-Vergleich, 1 mit konventioneller Therapie (nicht näher erläutert) und 2 mit Bosentan in der Kontrollgruppe

Es waren 3 RCTs mit Treprostinil eingeschlossen. Davon 2 mit Placebo-

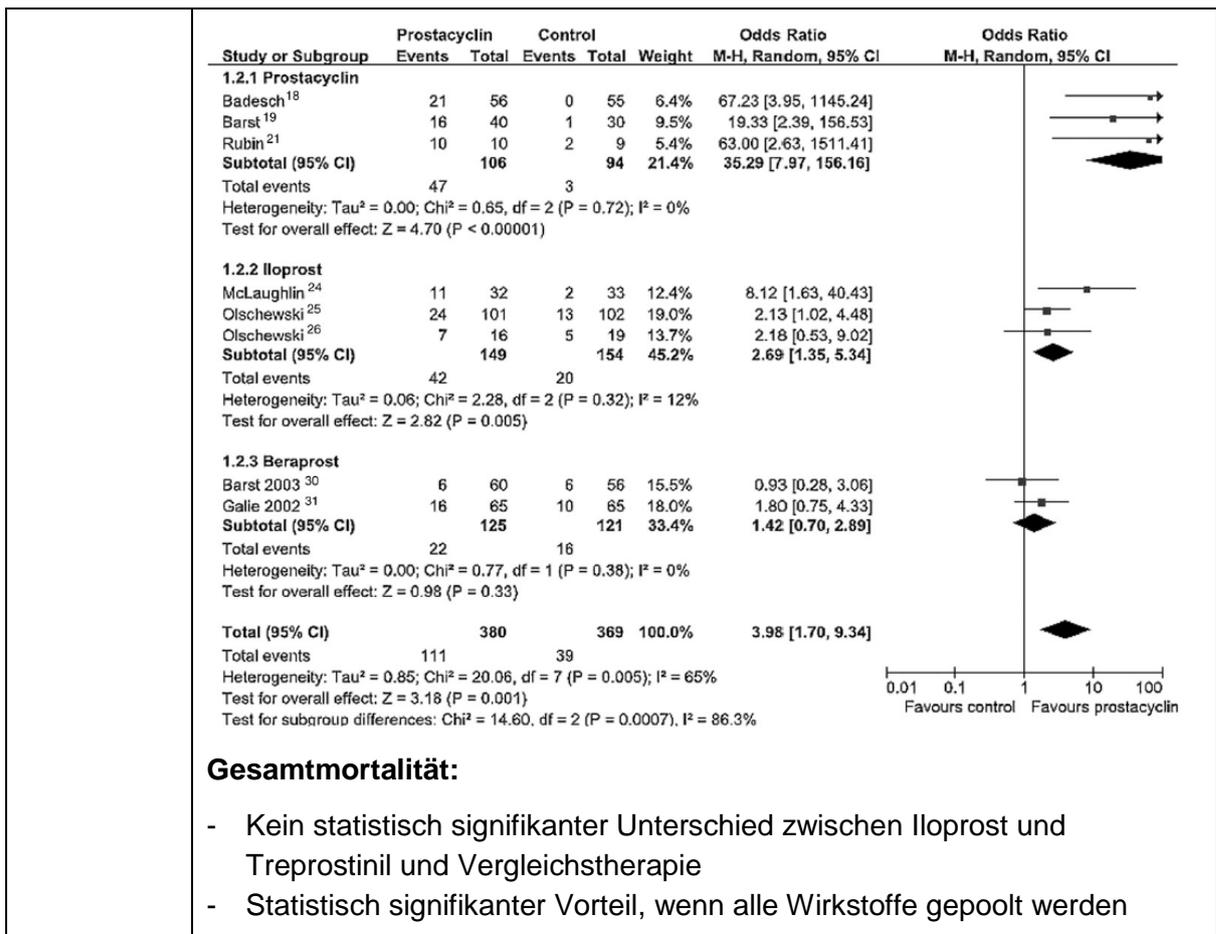
Vergleich und 1 mit Bosentan oder Sildenafil in der Kontrollgruppe

- **6MWD:** statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iloprost und Treprostinil (siehe Abbildung).



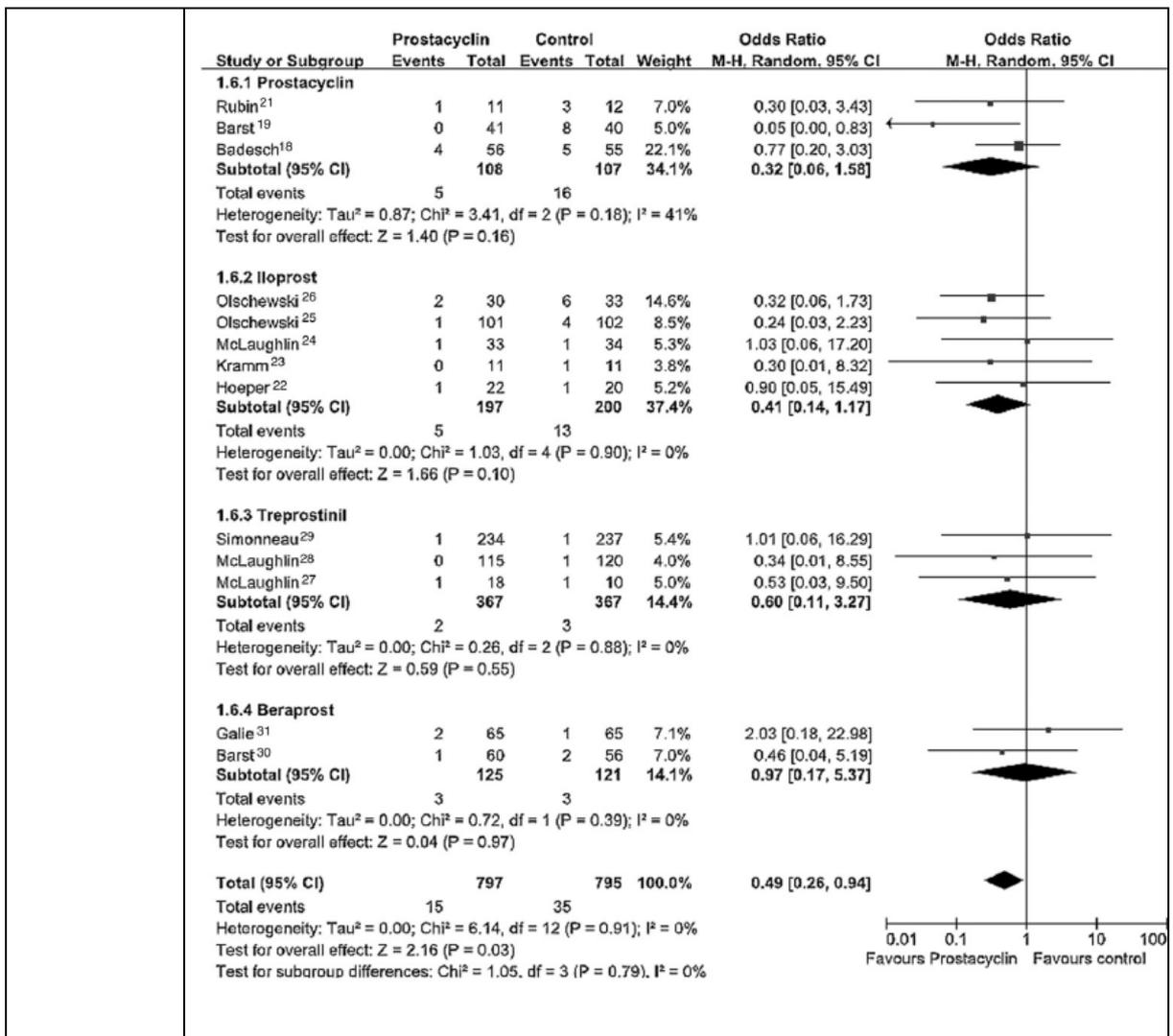
NYHA-Funktionsklasse:

- statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iloprost (siehe Abbildung).
- Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Treprostinil und Vergleichstherapie



Gesamtmortalität:

- Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Iloprost und Treprostinil und Vergleichstherapie
- Statistisch signifikanter Vorteil, wenn alle Wirkstoffe gepoolt werden



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Based on the available data from RCTs, our meta-analysis demonstrated substantial benefits from prostacyclin and its analogs, indicating that these agents significantly improved exercise capacity, cardiopulmonary hemodynamics, and lowered all-cause mortality in patients with PAH regardless of cause. The distinct agents and different delivery access might have the different effect on improving efficacy endpoints of PAH subjects. These observations supported the concept of therapies for PAH targeting the prostacyclin pathway as a promising treatment option for PAH.

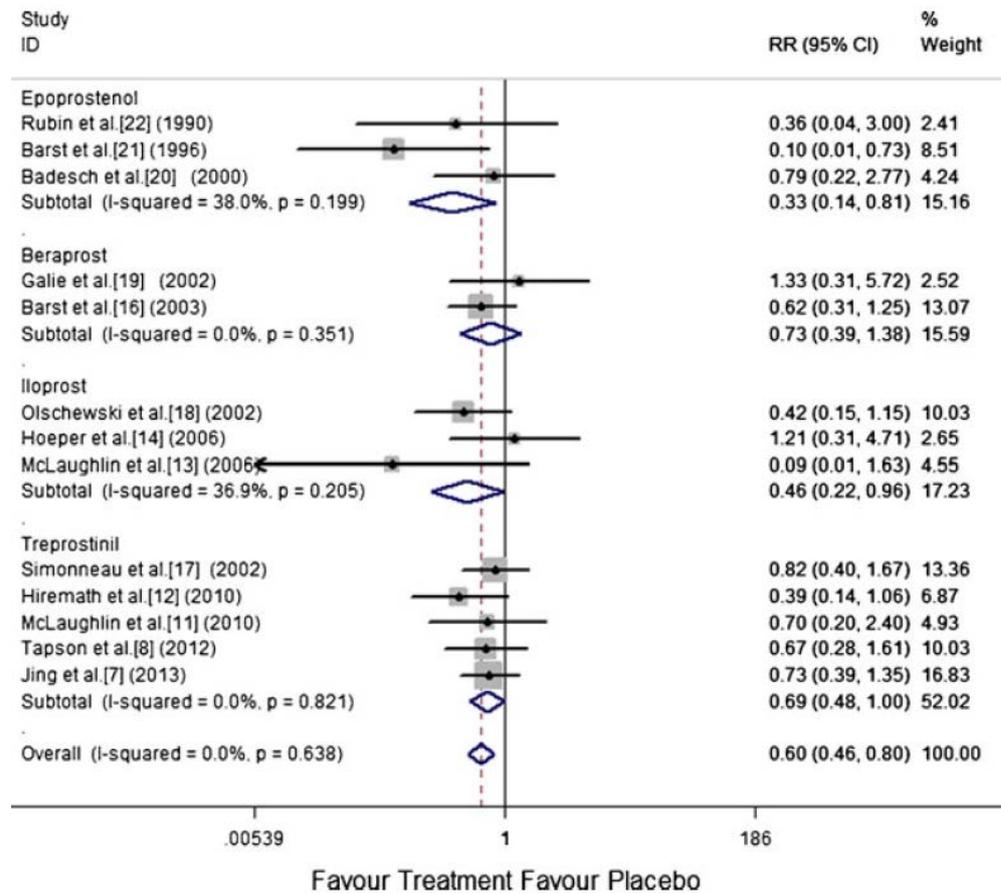
5. Hinweise durch FB Med

Die beiden Reviews von Zheng et al. (2013) und Xing et al. (2011) schlossen im Wesentlichen die gleichen Studien ein. Da der Review von Xing et al. zwei Jahre vor dem Review von Li et al. veröffentlicht wurde, standen hier noch weniger Studien zur Verfügung. Die Ergebnisse sind jedoch vergleichbar.

Sowohl Zheng et al. als auch Xing et al. untersuchten zusätzlich die **klinische Verschlechterung**. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter

Vorteil zugunsten von Treprostinil und Iloprost gegenüber Placebo im Review von Xing und von Iloprost gegenüber Placebo aber nicht von Treprostinil gegenüber Placebo im Review von Zheng.

Ergebnisse zu klinischer Verschlechterung aus Zheng et al. (2013)



Biondi-Zoccai et al., 2013 [2].

Choosing the best first line oral drug agent in patients with pulmonary hypertension: Evidence from a

1. Fragestellung

Netzwerk Meta-Analyse mit ERA und PDE-5 Hemmern

2. Methodik

Population: Patienten mit PAH

Intervention: first line orale AM Therapie (ERA oder PDE-5)

Komparator: Placebo oder aktiver Vergleichsarm

Endpunkte: klinische Verbesserung (Clinical improvement was defined as a combined end point, that is a better performance in 6 min walking test which was reported in 7 (100%) of the studies, and an enhancement if Borg dyspnea index in 7 (100%) and in WHO in 6 (85%) of them); klinische Verschlechterung (Clinical worsening was appraised as a combined end point including the occurrence of death, transplantation, initiation of chronic intravenous epoprostenol or other chronic prostacyclin analog therapies (reported in 7 (100%) of them) and atrial septostomies (5 (65%) of the selected randomized clinical trial).

network meta-analysis	<p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 Studien, Patientenanzahl nicht angegeben Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool. Ergebnisse nicht berichtet.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Mortalität: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen aktiven Substanzen und Placebo. <i>After a follow up of 3.5 months (3–5.5) death was not reduced in patients assuming drugs (OR 0.51 [0.22, 1.21]).</i> Kein Hinweis auf Heterogenität.</p> <p>Klinische Verschlechterung: statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der aktiven Substanzen. <i>Clinical worsening decreased in active arm (OR 0.37 [0.24, 0.57]).</i> Kein Hinweis auf Heterogenität.</p> <p>Klinische Verbesserung: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen aktiven Substanzen und Placebo aber Trend zugunsten der aktiven Therapien: <i>clinical improvement showed a positive trend (1.80 [0.92, 3.52] all CI 95%). There is evidence of heterogeneity for the clinical improvement outcome (p= 0.006, I2 =69%)</i></p> <p>Head to head Vergleich: <i>sildenafil enhanced clinical improvement compared to bosentan, (OR 4.44 (1.44, 11.36)), while beraprost performed inferior to sildenafil about clinical improvement (0.19 (0.05, 0.48)).</i></p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The main results of the present work are: a) all drugs, except for beraprost, improved clinical outcomes; b) sildenafil offered higher rates of clinical improvement when compared to bosentan; and c) beraprost was inferior to sildenafil.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse der Analyse der Studienqualität wurden nicht berichtet. • Der Suchzeitraum wurde nicht angegeben. • Die Endpunkte wurden nicht a priori definiert. • Insgesamt erhebliche Mängel in der Studienqualität.
Rival et al., 2014 [17]	<p>1. Fragestellung</p> <p>Auswirkungen verschiedener PAH-spezifischer Therapien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit PAH Intervention: PAH-spezifische Therapie Komparator: Placebo Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1990-2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 Studien (RCTs)</p>

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool.

3. Ergebnisdarstellung

Alle Studien hatten ein geringes Bias Risiko

The generic Medical Outcomes Study 36-item Short Form (SF-36) questionnaire was most commonly used either alone (n=7) or in combination with the EuroQol 5D (EQ-5D) (n=2). Other instruments included the Medical Outcomes Study 12-item Short Form (SF-12) (n=1), the Nottingham Health Profile 35 (NHP) (n=1), the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) (n=4), the Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire (LPHQ) (n=1), and the Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ) (n=2).

ERAs

HRQoL assessed using the SF-36 questionnaire was a secondary end point in five RCTs evaluating endothelin receptor antagonists. Significant improvements in the physical functioning scale were observed at 12 weeks for combined ambrisentan doses (2.5 and 5 mg) in the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study (ARIES)-2. In ARIES-1, similar trends were reported without statistical significance. Conversely, none of the eight domains of SF-36 was significantly improved in patients with World Health Organization functional class II PAH treated with bosentan in the Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients (EARLY). Nonetheless, 57% of patients treated with bosentan improved their SF-36 health transition index at 24 weeks compared with 38% of patients on placebo (P=.02). In the Study With and Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Hypertension to Improve Clinical Outcome (SERAPHIN), both doses of macitentan (3 mg and 10 mg) improved the physical and mental component scores at 6 months, as well as seven out of eight domains of the SF-36 questionnaires. 28 Macitentan also significantly delayed time to first occurrence of a five point or more decrease in the physical score component (hazard ratio [HR], 0.70; 95% CI, 0.54-0.92; P 5 .008; and HR, 0.65; 95% CI, 0.50-0.85; P 5 .001 for the 3-mg and 10-mg doses, respectively), whereas it tended to delay the occurrence of a ≥ 5-point decrease in the mental score (HR, 0.81; 95% CI, 0.63-1.03; P 5 .085; and HR, 0.79; 95% CI, 0.61-1.01; P 5 .053 for the 3-mg and 10-mg doses, respectively). Thus, except for macitentan, the effect of endothelin receptor antagonists on HRQoL remains largely unknown.

PDE-5 Hemmer:

In their crossover trial, Sastry et al documented significant improvement in dyspnea and fatigue as well as a trend for an improved emotional function assessed by the CHFQ during the 6-week treatment with sildenafil . The effect of sildenafil on HRQoL was further evaluated in the Sildenafil Use in

Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER)-1 study, in which improvements in physical functioning, general health, and vitality domains of the SF-36 were observed at 12 weeks when the 20-, 40-, and 80-mg doses were pooled. Statistically significant improvements were also seen in the EQ-5D utility index score. In the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) trial, tadalafil 40 mg was associated with statistically significant improvements in six of the eight domains of the SF-36 questionnaire and all sections of EQ-5D. Improvements in the US and UK population based EQ-5D utility index scores were significant in all tadalafil treatment groups, with the largest improvement seen with tadalafil 40 mg. However, a significant improvement on the EQ-5D current health state score was found only for tadalafil 40 mg ($P < .05$; effect size, 0.35). More recently, the EQ-5D score did not differ significantly between riociguat and the placebo group, whereas exploratory analyses suggested improvements in HRQoL assessed using the LPHQ. Hence, phosphodiesterase type 5 inhibitors consistently showed improvements in HRQoL measures.

Prostanoide

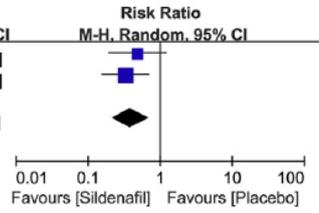
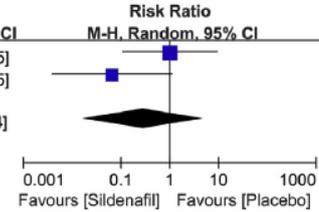
Barst et al first showed that the four domains of the CHFQ and two of the six dimensions of the NHP were improved by IV epoprostenol. Inhaled iloprost was also associated with significant improvement on the EQ-5D visual-analog scale, whereas no changes were observed for the mean EQ-5D health state or the SF-12. Subcutaneous treprostinil was associated with significant improvement in the physical dimension score of the MLHFQ, and subgroup analysis suggested this improvement was of similar magnitude in PAH associated with connective tissue disease ($P = .075$). Consequently, IV epoprostenol, subcutaneous treprostinil, and inhaled iloprost have been associated with statistically significant changes in HRQoL.

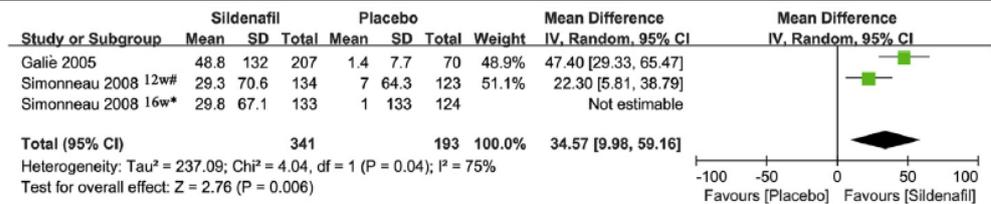
Kombinationstherapie

In the Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES)-1, positive changes were observed in patients randomized to sildenafil in addition to epoprostenol in six of eight domains of SF-36 compared with epoprostenol alone. Similarly, in the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study, the addition of inhaled treprostinil over concomitant bosentan or sildenafil resulted in improved global and physical scores of the MLHFQ.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Most recent RCTs evaluating the efficacy of PAH specific therapies used HRQoL as a secondary end point and demonstrated statistically significant improvements, especially in the physical domains of generic instruments. These improvements were generally smaller than the MID previously reported in PAH. Moreover, many pivotal trials did not assess HRQoL. More commonly, HRQoL results were only minimally detailed. Therefore, it remains difficult to draw any firm conclusion about the effects of current

	PAH-specific therapies on HRQoL. Further work is thus mandatory to validate PAH-specific questionnaires that are responsive to clinical changes as well as to determine their interpretability.																																																																																																																																																								
<p>Wang et al., 2014 [20].</p> <p>Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit von Sildenafil</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit PAH Intervention: Sildenafil Komparator: Placebo oder Vasodilatoren Endpunkt: klinische Verschlechterung (death, hospitalization, symptomatic deterioration, lack of improvement and the need for treatment escalation, for example, additional drugs, or lung transplantation), 6MWD, Mortalität, WHO Funktionsklasse, HRQoL, Borg Skala, Sicherheit Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 4 Studien (RCTs), 545 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Studien wiesen ein geringes Bias Risiko auf.</p> <p>Klinische Verschlechterung: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo (siehe Abbildung).</p> <table border="1" data-bbox="438 1187 1420 1400"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Sildenafil</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Galiè 2005</td> <td>10</td> <td>207</td> <td>7</td> <td>70</td> <td>40.4%</td> <td>0.48</td> <td>[0.19, 1.22]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Simonneau 2008</td> <td>8</td> <td>134</td> <td>24</td> <td>133</td> <td>59.6%</td> <td>0.33</td> <td>[0.15, 0.71]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>341</td> <td></td> <td>203</td> <td>100.0%</td> <td>0.39</td> <td>[0.21, 0.69]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>18</td> <td></td> <td>31</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)</td> </tr> </tbody> </table>  <p>Mortalität: kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Abbildung).</p> <table border="1" data-bbox="438 1512 1420 1724"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Sildenafil</th> <th colspan="2">placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Galiè 2005</td> <td>3</td> <td>208</td> <td>1</td> <td>70</td> <td>54.8%</td> <td>1.01</td> <td>[0.11, 9.55]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Simonneau 2008</td> <td>0</td> <td>134</td> <td>7</td> <td>133</td> <td>45.2%</td> <td>0.07</td> <td>[0.00, 1.15]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>342</td> <td></td> <td>203</td> <td>100.0%</td> <td>0.29</td> <td>[0.02, 4.94]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>3</td> <td></td> <td>8</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Tau² = 2.46; Chi² = 2.43, df = 1 (P = 0.12); I² = 59%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)</td> </tr> </tbody> </table>  <p>6MWD: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo (siehe Abbildung).</p>	Study or Subgroup	Sildenafil		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Galiè 2005	10	207	7	70	40.4%	0.48	[0.19, 1.22]			Simonneau 2008	8	134	24	133	59.6%	0.33	[0.15, 0.71]			Total (95% CI)		341		203	100.0%	0.39	[0.21, 0.69]			Total events	18		31							Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I ² = 0%										Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)										Study or Subgroup	Sildenafil		placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Galiè 2005	3	208	1	70	54.8%	1.01	[0.11, 9.55]			Simonneau 2008	0	134	7	133	45.2%	0.07	[0.00, 1.15]			Total (95% CI)		342		203	100.0%	0.29	[0.02, 4.94]			Total events	3		8							Heterogeneity: Tau ² = 2.46; Chi ² = 2.43, df = 1 (P = 0.12); I ² = 59%										Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)									
Study or Subgroup	Sildenafil		Placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio																																																																																																																																																	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																																																																																																																		
Galiè 2005	10	207	7	70	40.4%	0.48	[0.19, 1.22]																																																																																																																																																		
Simonneau 2008	8	134	24	133	59.6%	0.33	[0.15, 0.71]																																																																																																																																																		
Total (95% CI)		341		203	100.0%	0.39	[0.21, 0.69]																																																																																																																																																		
Total events	18		31																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I ² = 0%																																																																																																																																																									
Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)																																																																																																																																																									
Study or Subgroup	Sildenafil		placebo		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio																																																																																																																																																	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																																																																																																																		
Galiè 2005	3	208	1	70	54.8%	1.01	[0.11, 9.55]																																																																																																																																																		
Simonneau 2008	0	134	7	133	45.2%	0.07	[0.00, 1.15]																																																																																																																																																		
Total (95% CI)		342		203	100.0%	0.29	[0.02, 4.94]																																																																																																																																																		
Total events	3		8																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Tau ² = 2.46; Chi ² = 2.43, df = 1 (P = 0.12); I ² = 59%																																																																																																																																																									
Test for overall effect: Z = 0.85 (P = 0.40)																																																																																																																																																									



WHO-Funktionsklasse (1 Studie): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sildenafil gegenüber Placebo. *Placebo-corrected difference of 21% (95% CI 9%-33%, P=0.003).*

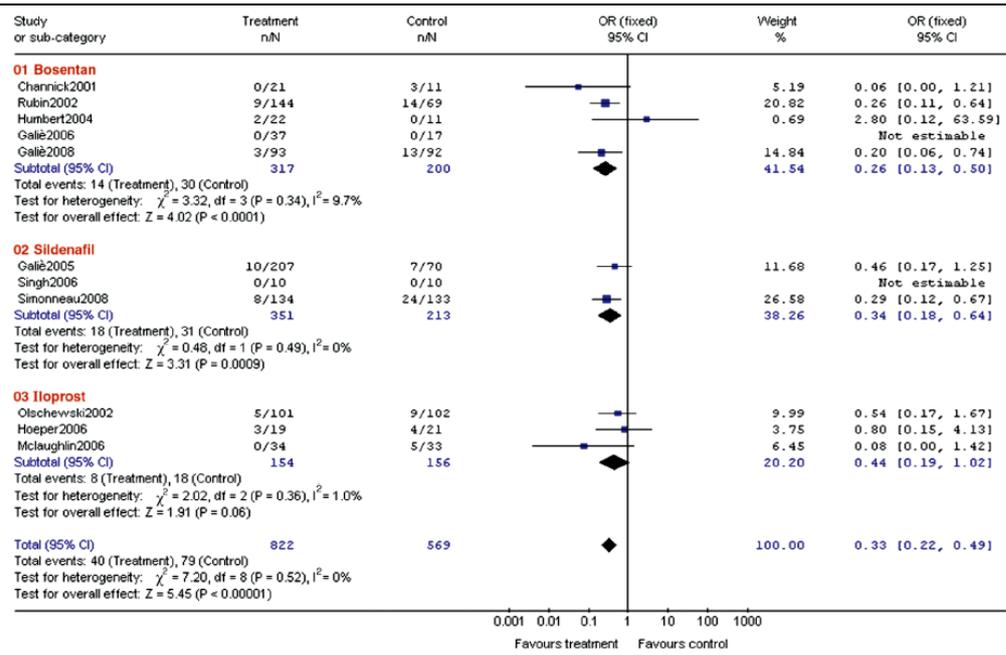
HRQoL basierend auf SF-36 (2Studien): *Subgroup analysis indicated that the sildenafil group showed greater adjusted improvement from baseline than did the placebo group in the domains of physical functioning (MD 8.76, 95% CI 4.81 to 12.80; I²=0%; P=0.78), general health (MD 7.84, 95% CI 4.55 to 11.12; I²=0%; P=0.93), vitality (MD 8.76, 95% CI 3.80 to 11.53; I²=0%; P=0.42), social health (MD 7.15, 95% CI 2.15 to 11.56; I²=0%; P=0.83), and mental health (MD 5.38, 95% CI 2.05 to 8.72; I²=0%; P= 0.43). The sildenafil and placebo groups did not differ significantly in bodily pain (MD 3.54, 95% CI 1.13 to 8.22; I²=0%; P Z 0.52).*

Sicherheit: Two studies reported information on serious adverse events and total adverse events. In one trial, 68 serious adverse events occurred among 267 patients, but among them, only 2 in the placebo group and 3 in the sildenafil group were considered to be treatment-related. A total of 138 treatment-related adverse events were reported by 61 patients (47%) in the placebo group, significantly fewer than the 290 reported by 92 patients (69%) in the sildenafil group (difference of 22%, 95% CI 11%e34%). Most adverse events were mild or moderate in nature. In another trial, 42 of 278 patients (15%) reported 68 serious adverse events, of which only 2 were considered to be related to sildenafil. Most adverse events in either treatment group were of mild or moderate severity. Many of the adverse events were attributed to the vasodilatory effect of sildenafil; these events included headache, flushing, body pain (back, extremity pain or myalgia) and blurred vision.

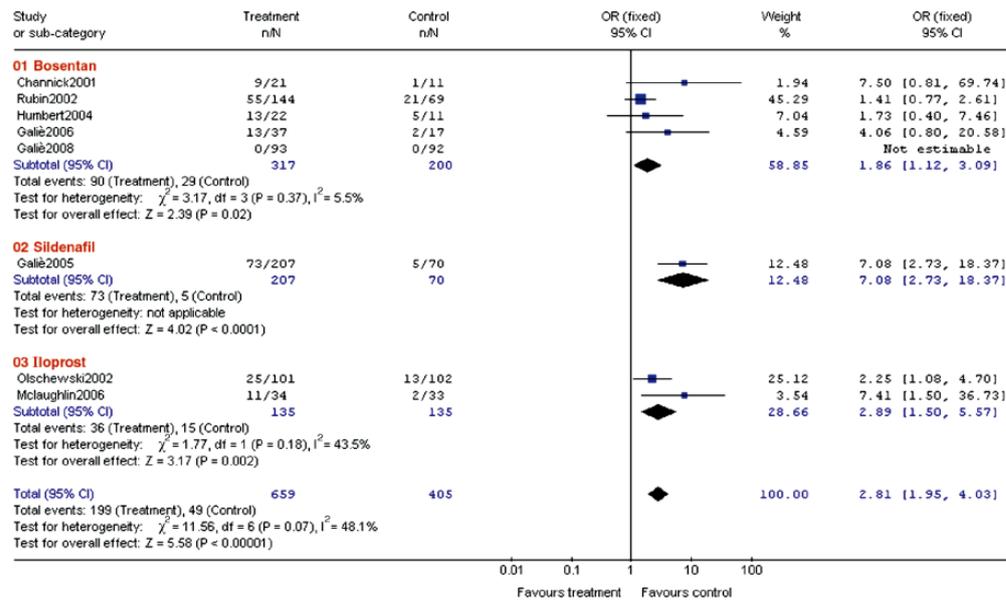
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The present study suggests that sildenafil therapy for 12-16 weeks significantly reduces the likelihood of clinical worsening and improves 6MWD, WHO FC, HRQoL, mPAP, PVR, and cardiac index. However, the drug was associated with similar mortality, incidence of serious adverse events, and Borg dyspnea scores as placebo. Although sildenafil was associated with a larger number of total adverse events than was placebo, most of these additional events were mild or moderate in intensity. Our study suggests that sildenafil therapy over 12-16 weeks is effective in improving the symptoms of PAH and delaying disease progression in adults. These findings should be verified in large, well-designed RCTs, which should also aim to determine optimal therapeutic doses.

<p>He et al., 2010 [10].</p> <p>Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit PAH-zielgerichteter Therapien</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PAH Intervention: Iloprost, Bosentan, Sildenafil Komparator: nicht präspezifiziert. Siehe Ergebnisse Endpunkt: WHO Funktionsklasse, Klinische Verschlechterung (need for hospitalization due to the emergence of right heart dysfunction or progressive increase of pulmonary arterial pressure and the necessity of withdrawal from the trial due to the need to alter medication, or the occurrence of inter-atrial fistulization, lung transplantation or even death because the clinical symptoms were not alleviated or had become aggravated), 6MWD, Sicherheit Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCTs, 1391 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: The included studies were subjected to quality evaluation in line with the Juni scale to see: (1) if the randomized approach was correct; (2) if allocation concealment had been realized and if the method was correct; (3) if the blind method had been adopted; and (4) if there were any lost case or withdrawal and, if so, whether the reasons had been clearly elucidated or the intention-to treat analytical method had been adopted. If these 4 criteria of quality evaluation were fully met, the possibility of bias in that study was regarded to be the smallest (grade A); if any 1 or several criteria of quality evaluation were partially met, the possibility of bias in that study was intermediate (grade B); if any or several criteria of quality evaluation were completely not satisfied, the possibility of bias in that study was high (grade C).</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>3 trials presented results on the controlled treatment of PAH with inhaled iloprost and placebo, 3 involved controlled trials on sildenafil and placebo and the other 5 reported controlled trials on bosentan and placebo.</p> <p>Among the 11 included studies, 6 met grade A criteria of quality evaluation on the Juni scale, 4 met grade B and 1 met grade C.</p> <p>The inverted funnel plot indicates that there may be publication bias</p> <p>Klinische Verschlechterung (siehe Abbildung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der aktiven Therapien gesamt • Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Bosentan und Sildenafil • Kein statistisch signifikanter Unterschied von Iloprost im Vergleich zur Kontrollgruppe



WHO-Funktionsklasse: Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der aktiven Therapien gesamt und jeweils für alle drei Wirkstoffe (siehe Abbildung)



6MWD (11 Studien): Statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der aktiven Therapien gesamt und jeweils für alle drei Wirkstoffe. *The 6MWT of patients was significantly elevated after medication compared to that after placebo treatment (95%CI=25.33–41.05, P<0.00001). Subgroup analysis of different kinds of drugs showed that the 6MWT was increased by an average of 31.13 m in the bosentan treatment group compared to the placebo treatment group, by an average of 36.53 m in the sildenafil treatment group compared to the placebo treatment group and by an*

	<p><i>average of 31.46 m in the iloprost treatment group compared to the placebo treatment group, suggesting that the 3 kinds of drugs could significantly increase 6MWT and that the choice of drugs had no effect on the result.</i></p> <p>Sicherheit: kein statistisch signifikanter Unterschied bei SUE bei aktiven Therapien gesamt und jeweils bei allen drei Wirkstoffen</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>To sum up, compared with placebo, inhaled iloprost and orally administered bosentan and sildenafil can significantly alleviate clinical worsening in patients with PAH, ameliorate the functional class and hemodynamics, increase 6MWT but not elevate the incidence of serious adverse events, suggesting that iloprost, bosentan and sildenafil are safe and effective in treating PAH. Further comparison of the efficacy and safety of the 3 kinds of drugs has found that alleviation of clinical worsening and amelioration of the functional class in patients with PAH does not differ. These data suggest that the results have not been driven by 1 of the 3 drugs. The incidence of serious adverse events is the highest in patients given iloprost. It should be noted that in 1 study 28 patients (27.7%) in the iloprost group and 25 patients (24.5%) in the placebo group developed serious adverse events, but the author did not indicate whether the events were related to the studied medication or not.</p>
<p>Zhang HD et al., 2015 [22].</p> <p>Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension : A systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit oraler Arzneimitteltherapie bei Patienten mit PAH</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit PAH Intervention: orale Arzneimittel Komparator: Placebo Endpunkt: klinische Verschlechterung (included all-cause mortality, lung or heart-lung transplantation, hospitalization for PAH, and escalation of treatment), Gesamt mortalität, 6MWD, hämodynamische Werte Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 04/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 21 RCTs, 5.105 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool. Heterogenität: The meta-analysis was performed using a fixed-effects model when there was no significant heterogeneity. In other situations, the DerSimonian-Laird random-effects model was used. For dichotomous outcomes, the Mantel and Haenszel or Peto method was used in the fixed-effects model.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>In the sensitivity analysis, we excluded 4 studies that included a few patients receiving combined therapy with nonoral prostanoids, Ghofrani 2010, Hoepfer 2013, Pulido 2013, Ghofrani 2013) and we also excluded 2 arms of PHIRST-1b because all the patients in those 2 active arms and the corresponding placebo group received combined bosentan therapy. In the</p>

subgroup analysis, we divided those studies into 2 groups, studies in which active drugs were approved by the US Food and Drug Administration for PAH patients and those were not approved. The improvements in hemodynamic parameters achieved by active drug treatment were also analyzed.

Author, year (reference)	Bias types					
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel and outcome assessors (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other potential bias
Channick et al, 2001 ³	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Galiè et al, 2002 ⁴	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Rubin et al, 2002 ⁵	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Langleben et al, 2002 ⁶	Unclear	Unclear	Low	High	High	High
Barst et al, 2003 ⁷	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	High
Barst et al, 2004 ⁸	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Galiè et al, 2005 ⁹	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Barst et al, 2006 ¹⁰	Low	High	Low	Low	Low	High
Galiè et al, 2008 ¹¹	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Galiè et al, 2008 ¹²	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Galiè et al, 2009 ¹³	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Ghofrani et al, 2010 ¹⁴	Unclear	Unclear	Low	High	Low	High
Jing et al, 2011 ¹⁵	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Barst et al, 2011 ¹⁶	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Tapson et al, 2012 ¹⁷	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Unclear
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Tapson et al, 2013 ¹⁹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Hoepfer et al, 2013 ²⁰	Low	Low	Low	High	Low	High
Jing et al, 2013 ²¹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Pulido et al, 2013 ²²	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Ghofrani et al, 2013 ²³	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Table I. Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Author, year	Acronym	Period (wk)	Treatment (n)	Control (n)	Treatment
Channick et al, 2001 ³	–	12	21	11	Bosentan (62.5-125 mg bid)
Galiè et al, 2002 ⁴	ALPHABET	12	65	65	Beraprost (mean 80 µg qid)
Rubin et al, 2002 ⁵	BREATHE-1	16	74	69	Bosentan (62.5-125 mg bid)
Rubin et al, 2002 ⁵	BREATHE-1	16	70	69	Bosentan (62.5-250 mg bid)
Langleben et al, 2002 ⁶	–	12	23	25	Terbogrel (100 mg bid)
Langleben et al, 2002 ⁶	–	12	23	25	Terbogrel (200 mg bid)
Barst et al, 2003 ⁷	–	52	60	56	Beraprost (median 120 µg qid)
Barst et al, 2004 ⁸	STRIDE-1	12	55	60	Sitaxsentan (100 mg qd)
Barst, 2004 ⁸	STRIDE-1	12	63	60	Sitaxsentan (300 mg qd)
Galiè et al, 2005 ⁹	SUPER	12	69	70	Sildenafil (20 mg tid)
Galiè et al, 2005 ⁹	SUPER	12	67	70	Sildenafil (40 mg tid)
Galiè et al, 2005 ⁹	SUPER	12	71	70	Sildenafil (80 mg tid)
Barst et al, 2006 ¹⁰	STRIDE-2	18	62	62	Sitaxsentan (50 mg qd)
Barst et al, 2006 ¹⁰	STRIDE-2	18	61	62	Sitaxsentan (100 mg qd)
Barst et al, 2006 ¹⁰	STRIDE-2	18	60	62	Bosentan (125 mg bid)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES1	12	67	67	Ambrisentan (5 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES1	12	68	67	Ambrisentan (10 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES2	12	64	65	Ambrisentan (2.5 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹¹	ARIES2	12	63	65	Ambrisentan (5 mg qd)
Galiè et al, 2008 ¹²	EARLY	26	93	92	Bosentan (62.5-125 mg bid)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	82	82	Tadalafil (2.5 mg qd)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	80	82	Tadalafil (10 mg qd)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	82	82	Tadalafil (20 mg qd)
Galiè et al, 2009 ¹³	–	16	79	82	Tadalafil (40 mg qd)
Ghofrani et al, 2010 ^{14,†}	–	24	28	31	Imatinib (200-400 mg qd)
Jing et al, 2011 ¹⁵	EVALUATION	12	44	20	Vardenafil (5 mg bid)
Barst et al, 2011 ^{16,‡}	PHIRST-1 b	16	45	45	Tadalafil (20 mg qd)
Barst et al, 2011 ^{16,‡}	PHIRST-1 b	16	42	45	Tadalafil (40 mg qd)
Barst et al, 2011 ¹⁶	PHIRST-1 b	16	37	37	Tadalafil (20 mg qd)
Barst et al, 2011 ¹⁶	PHIRST-1 b	16	37	37	Tadalafil (40 mg qd)
Tapson et al, 2012 ¹⁷	FREEDOM-C	16	174	176	Treprostinil (0.5-16 mg bid)
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	–	18	32	34	Sitaxsentan (50 mg qd)
Sandoval et al, 2012 ¹⁸	–	18	32	34	Sitaxsentan (100 mg qd)
Tapson et al, 2013 ¹⁹	FREEDOM-C2	16	157	153	Treprostinil (min 0.25 mg bid)
Hoepfer et al, 2013 ^{20,†}	IMPRES	24	103	98	Imatinib (200-400 mg qd)
Jing et al, 2013 ²¹	FREEDOM-M	12	233	116	Treprostinil (min 0.125 mg bid)
Pulido et al, 2013 ^{22,†}	SERAPHIN	115	250	250	Macitentan (3 mg qd)
Pulido et al, 2013 ^{22,†}	SERAPHIN	115	242	250	Macitentan (10 mg qd)
Ghofrani et al, 2013 ^{23,†}	PATENT-1	12	254	126	Riociguat (max 2.5 mg tid)
Ghofrani et al, 2013 ^{23,†}	PATENT-1	12	63	126	Riociguat (max 1.5 mg tid)

Abbreviations: *IPAH*, Idiopathic pulmonary arterial hypertension; *HPAH*, heritable pulmonary arterial hypertension.

* Expressed as mean or median.

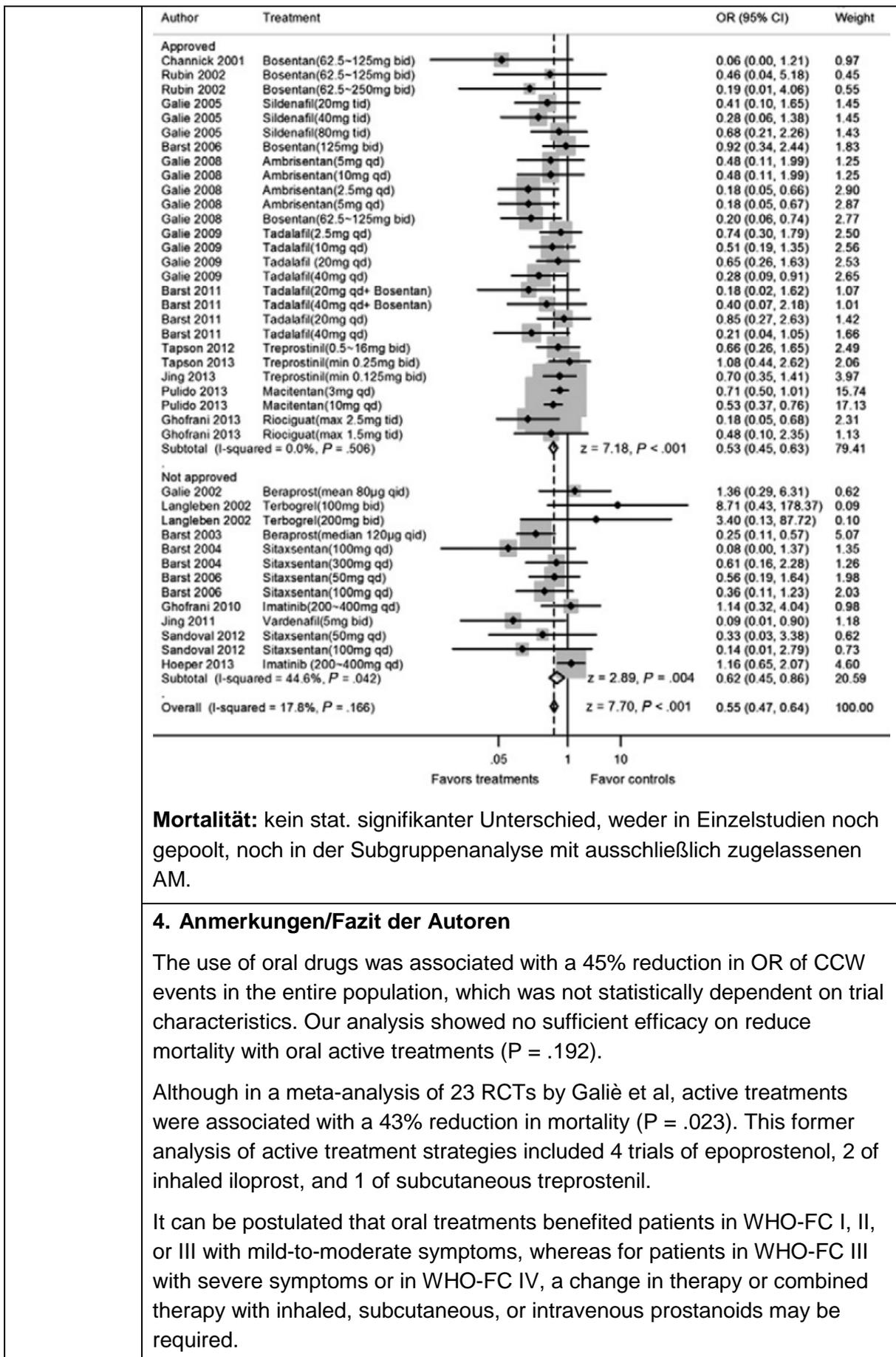
† Studies included a few patients who received nonoral prostanoids.

‡ All the patients received combined bosentan therapy.

Klinische Verschlechterung (21 RCTs)

Stat. signifikanter Vorteil zugunsten der oralen Therapie im Vergleich zu Placebo (OR 0.55, 95% CI 0.47-0.64, P<.001, heterogeneity P=.166).

Der Effekt in der Sensitivitätsanalyse zur klinischen Verschlechterung (nur von der FDA zur Therapie der PAH zugelassene Arzneimittel) war vergleichbar mit der Gesamtauswertung aller AM.



Mortalität: kein stat. signifikanter Unterschied, weder in Einzelstudien noch gepoolt, noch in der Subgruppenanalyse mit ausschließlich zugelassenen AM.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The use of oral drugs was associated with a 45% reduction in OR of CCW events in the entire population, which was not statistically dependent on trial characteristics. Our analysis showed no sufficient efficacy on reduce mortality with oral active treatments (P = .192).

Although in a meta-analysis of 23 RCTs by Galiè et al, active treatments were associated with a 43% reduction in mortality (P = .023). This former analysis of active treatment strategies included 4 trials of epoprostenol, 2 of inhaled iloprost, and 1 of subcutaneous treprostenil.

It can be postulated that oral treatments benefited patients in WHO-FC I, II, or III with mild-to-moderate symptoms, whereas for patients in WHO-FC III with severe symptoms or in WHO-FC IV, a change in therapy or combined therapy with inhaled, subcutaneous, or intravenous prostanoids may be required.

	In the cumulative analysis, our results showed that new drugs including oral treprostinil, macitentan, and riociguat may exhibit favorable effects by stabilizing the reduction in CCW events and by lowering all-cause mortality.
--	--

Leitlinien

<p>Taichman et al., 2014 [19].</p> <p>Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report.</p>	<p>CHEST-Guideline on PAH</p> <p>Key questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “For patients with PAH, what are the comparative effectiveness and safety of monotherapy or combination therapy for PAH using calcium channel blockers (CCB), prostanoids, endothelin antagonists, or phosphodiesterase inhibitors on intermediate-term and long-term patient outcomes?” • “For patients with PAH, what are the comparative effectiveness and safety for PAH using macitentan or riociguat on intermediate term and long-term patient outcomes?”
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematic Search: <ul style="list-style-type: none"> ○ MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library: 1990 to April 2013 for CCBs, prostanoids, endothelin antagonists, PDE-inhibitors * ○ MEDLINE and Cochrane Library: 2003-October 2013 for macitentan and riociguat ○ RCTs ○ published in English language *based on AHRQ- Comparative Effectiveness Report (McCorry et al . Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.) • Cochrane Risk of Bias tool for critical appraisal of studies • Evaluating Body of Evidence using GRADE <p>LoE: CHEST grading system: A, B, C or Insufficient</p> <ul style="list-style-type: none"> • based on the evidence level of the body of literature supporting each intervention and outcome comparison. • (C= 2 or more studies addressing a particular intervention and outcome; ‘insufficient’ only 1 study available) • Downgrading from higher evidence levels into an “Insufficient” level of evidence if indicated by domains set forth by a GRADE methodologic approach. <p>GoR</p> <ul style="list-style-type: none"> • LoE A, B or C → evidence-based recommendations • LoE insufficient → a consensus statement “CB” • Grading of recommendation: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 (‘we recommend’) or ○ 2 (‘we suggest’) <p>CCB= calcium channel blocker</p>

ETRA = endothelin receptor antagonist

FC =functional class

A) Patients With WHO FC II Symptoms:

For treatment naive PAH patients with WHO FC II symptoms who are not candidates for, or who have failed CCB therapy, we advise monotherapy be initiated with a currently approved endothelin receptor antagonist (ETRA), phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. More specifically in these patients:

10. We recommend ambrisentan to improve 6-min walk distance (6MWD) (Grade 1C).

11-12. We suggest bosentan to delay time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

13. We suggest macitentan to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

14. We recommend sildenafil to improve 6MWD (Grade 1C).

15. We suggest tadalafil to improve 6MWD (Grade CB).

16-19. We suggest riociguat to improve 6MWD (Grade CB), improve WHO FC (Grade CB) , delay the time to clinical worsening (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

20. We suggest also that parenteral or inhaled prostanoids not be chosen as initial therapy for treatment naive PAH patients with WHO FC II symptoms or as second line agents for PAH patients with WHO FC II symptoms who have not met their treatment goals (Grade CB) .

Evidenzgrundlage:

- Direct comparisons of available oral therapies for PAH monotherapy for treatment-naive patients have not been performed→ no recommendations or suggestions of one agent, or class of agent, over another.
- RCTs mostly included patients with PAH WHO FC III; only about one-third of the patients were FC II at baseline; total number of FC II patients in all studies is small.

Endothelin Receptor Antagonists:

29. Channick RN , Simonneau G , Sitbon O , et al . Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study . Lancet . 2001 ; 358 (9288): 1119 - 1123 .

30. Rubin LJ , Badesch DB , Barst RJ , et al . Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension . N Engl J Med . 2002 ; 346 (12): 896 - 903 .

31. Galiè N , Beghetti M , Gatzoulis MA , et al ; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators . Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study . Circulation . 2006 ; 114 (1): 48 - 54 .

32. Galiè N , Rubin Lj , Hoeper M , et al . Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial . Lancet . 2008 ; 371 (9630): 2093 - 2100 .

33. Galiè N , Olschewski H , Oudiz RJ , et al ; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group.

Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008 ; 117 (23): 3010 – 3019.

34. Pulido T , Adzerikho I , Channick RN , et al ; SERAPHIN Investigators . Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension . *N Engl J Med* . 2013 ; 369 (9): 809 – 818.

- **Bosentan**: 4 double-blind placebo-controlled RCTs show improvements in exercise capacity, hemodynamics, and time to clinical worsening, with a significantly decreased hazard for hospitalization compared with placebo; AEs associated with bosentan treatment included abnormal liver function tests, peripheral edema, palpitations, and chest pain
 - a) patients with WHO FC III or IV (n=29)
 - b) patients with WHO FC III or IV (n=213)
 - c) patients with WHO FC III Eisenmenger syndrome (n=54)
 - d) WHO FC II patients (n=185)
- **Ambrisentan**: 2 concurrent, double-blind, placebo-controlled RCTs show improvement in exercise capacity and time to clinical worsening, no significant differences in death and hospitalization rates compared with placebo
 - a) ARIES-1 with 32% patients in WHO FC II, 58% III, 7% IV, and 2.5% I; (n=202)
 - b) ARIES-2 with 45% patients in WHO FC II, 52% III, 2% IV, and 2% I; (n=192)
- **Macitentan**: 1 multicenter, double-blind, placebo-controlled, event-driven, phase 3 RCT (n=742);
 - Patients with WHO FC II, III, or IV; 60% of patients were on PDE5, oral or inhaled prostanoids, CCBs, or l-arginine.
 - *composite primary end point*: the time from the initiation of treatment to the first event related to PAH (worsening of PAH, initiation of treatment with IV or subcutaneous prostanoids, lung transplantation, or atrial septostomy) or death from any cause up to the end of treatment;
 - *results for primary endpoint*
 - 3-mg macitentan vs placebo:
HR 0.70 (97.5% CI, 0.52-0.96; P =0.01),
 - 10-mg macitentan vs placebo
HR 0.55 (97.5% CI, 0.39-0.76; P <0.001).

Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors

35. Galie N , Ghofrani HA , Torbicki A , et al ; Sildenafil I Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group . Sildenafil icitrate therapy for pulmonary arterial hypertension . *N Engl J Med*. 2005 ; 353 (20): 2148 - 2157 .

36. Galie N , Brundage BH , Ghofrani HA , et al ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil I (PHIRST) Study Group. Tadalafil I therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in *Circulation* . 2011;124(10):e279]. *Circulation* . 2009 ; 119 (22): 2894 – 2903.

- **Sildenafil**: 1 placebo controlled RCT (n=278)
 - treatment naïve patients with WHO FC II or III

- results: placebo-adjusted increase in the 6MWD: significant improvement
- significant greater proportion of patients with an at least 1 WHO FC class improvement in sildenafil groups vs placebo
- no difference in the number of clinical worsening events
- Tadalafil: 1 placebo-controlled RCT (n=405)
 - 50% treatment naive and 50% background therapy with an ETRA that was continued during the study
 - Primary endpoint: placebo-adjusted increase in 6MWD
 - Results for 40 mg tadalafil :mean increases in 6MWD from baseline:
 - 24 m for patients in WHO FC I or II
 - 36 m for patients in WHO FC III or IV
 - Data are not available to compare the effect in treatment-naive patients in WHO FCs II and III.
 - no differences in the proportions of patients with improved or worsened WHO FC among the tadalafil or placebo groups

Prostanoids

37. Barst RJ , Rubin LJ , Long WA , et al ; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension . N Engl J Med. 1996; 334 (5): 296 – 301.

38. Badesch DB , Tapon VF , McGoon MD , et al . Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med . 2000 ; 132 (6): 425 – 434.

39. Hiremath J , Th anikachalam S , Parikh K , et al . Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial . J Heart Lung Transplant . 2010 ; 29 (2): 137 – 149.

40. Simonneau G , Barst RJ , Galie N , et al ; Treprostinil Study Group . Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial . Am J Respir Crit Care Med . 2002 ; 165 (6): 800 - 804 .

41. Olschewski H , Simonneau G , Galie N , et al ; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group . Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension . N Engl J Med . 2002 ; 347 (5): 322 - 329 .

- Epoprostenol: 2 open-label RCTs support treatment benefits of this therapy in patients with IPAH as well as in systemic sclerosis-associated PAH
 - 1 RCT (n=81) comparing continuous IV infusion of epoprostenol plus conventional therapy (including oral vasodilators [CCBs], anticoagulation, diuretic, digoxin, and oxygen) with conventional therapy alone) in patients with severe IPAH (WHO FC III or IV) shows improvements in indices of exercise, quality of life, hemodynamics, and survival
 - 1 RCT comparing long-term IV epoprostenol treatment in patients with PAH occurring in association with the systemic sclerosis spectrum of disease showed improvement in exercise capacity and hemodynamics.
- Treprostinil: placebo-controlled, double blind RCTs on IV treprostinil and subcutaneous treprostinil and a nonblinded, placebo-controlled randomized trial of inhaled iloprost supported treatment benefits with based on 6MWD and show improvements in hemodynamics vs

placebo

- RCT (n=44) with treatment-naive PAH FC III and IV patients
- RCT (n=470) with patients with PAH FC II, III, or IV
- Iloprost: 1 double-blind, placebo-controlled, multicenter RCT (n=146)
 - composite primary end point: 10% improvement in the 6MWD and WHO FC improvement in the absence of clinical deterioration or death
 - results: significant difference in primary endpoint (17% intervention vs 5% placebo)
- AE more commonly reported with the use of IV epoprostenol or treprostinil than placebo (headache, jaw pain, diarrhea, abdominal pain, anorexia, vomiting, photosensitivity, cutaneous flushing, and arthralgias)

Soluble Guanylate Cyclase Stimulator

5. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369 (4): 319-329.

- Riociguat: 1 double-blind, placebo-controlled RCT (n=443) comparing oral riociguat up to 2.5 mg tid and oral riociguat capped at 1.5 mg tid with placebo shows improvement in 6MWD, hemodynamics, WHO-FC.

B) Patients With WHO FC III Symptoms:

For treatment-naive PAH patients with WHO FC III symptoms who are not candidates for, or who have failed CCB therapy, we advise monotherapy be initiated with a currently approved ETRA, a PDE5 inhibitor, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. More specifically in these patients:

21. We recommend the use of bosentan to improve 6MWD (Grade 1B).

22-23. We suggest the use of bosentan to decrease hospitalizations related to PAH in the short-term (Grade 2C), and to improve cardiopulmonary hemodynamics.

24. We recommend the use of ambrisentan to improve 6MWD (Grade 1C).

25-26. We suggest macitentan to improve WHO FC (Grade CB) and delay the time to clinical worsening (Grade CB).

27-29. We recommend the use of sildenafil to improve 6MWD (Grade 1C) and to improve WHO FC (Grade CB). We suggest the use of sildenafil to improve cardiopulmonary hemodynamics.

30-33. We suggest the use of tadalafil to improve 6MWD (Grade CB), to improve WHO FC (Grade CB), to delay time to clinical worsening (Grade CB) and to improve cardiopulmonary hemodynamics.

34-37. We suggest riociguat to improve 6MWD (Grade CB), improve WHO FC (Grade CB), delay the time to clinical worsening (Grade CB) and

improve cardiopulmonary hemodynamics.

Evidenz

- Direct comparisons of available oral therapies for PAH monotherapy for treatment-naïve patients have not been performed→ no recommendations or suggestions of one agent, or class of agent, over another.
- Evidenz zu einzelnen Medikamenten siehe A) “Patients With WHO FC II Symptoms“

C) Patients With WHO FC IV Symptoms:

For treatment naïve PAH patients in WHO FC IV, we advise initiation of monotherapy with a parenteral prostanoid agent. More specifically in these patients:

52-54. We suggest continuous IV epoprostenol to improve WHO FC (Grade CB), improve 6MWD (Grade CB) , and improve cardiopulmonary hemodynamics.

55. We suggest continuous IV treprostinil to improve 6MWD (Grade CB).

56-57. We suggest continuous subcutaneous treprostinil to improve 6MWD (Grade CB) and improve cardiopulmonary hemodynamics.

Evidenz:

- Siehe Evidenz zu A) “Patients With WHO FC II Symptoms”
- Most experts consider IV epoprostenol the therapy of choice for WHO FC IV patients based on extensive clinical experience and the findings of improved survival in a single study [37]
- RCT data [39] are limited, but considerable clinical experience supports the exercise benefits of IV treprostinil. Data suggest that this therapy may have a greater risk of catheter-associated infection (with both gram-positive and gram-negative organisms) than IV epoprostenol, and it may require higher doses (ng/kg/min) to achieve comparable efficacy.

D) PAH Patients on Established PAH-Specific Therapy:

63. In PAH patients initiating therapy with IV epoprostenol, we suggest against the routine simultaneous initiation of bosentan (Grade CB).

For WHO FC III or IV PAH patients with unacceptable clinical status despite established PAH-specific monotherapy, we advise addition of a second class of PAH therapy to improve exercise capacity. Such patients are ideally evaluated at centers with expertise in the evaluation and treatment of complex patients with PAH. More specifically:

64. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ETRA or a PDE5 inhibitor, we suggest the addition of inhaled iloprost to improve 6MWD (Grade CB).

65. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ETRA or a PDE5 inhibitor, we recommend the addition of inhaled treprostinil to improve 6MWD (Grade 1C)

66. In PAH patients who remain symptomatic on stable doses of established IV epoprostenol, we suggest the addition of sildenafil or up titration of epoprostenol to improve 6MWD (Grade CB).

67-70. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of bosentan, ambrisentan or an inhaled prostanoid, we suggest the addition of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat to improve 6MWD (Grade CB), WHO FC (Grade CB) and cardiopulmonary hemodynamics and to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

71-73. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of a PDE5 inhibitor or an inhaled prostanoid we suggest macitentan to improve 6MWD (Grade CB), WHO FC (Grade CB) and to delay the time to clinical worsening (Grade CB).

Evidenz

Combination Therapy for the Initial Treatment of Patients With PAH With FC III or IV Symptoms:

47. Humbert M , Barst RJ , Robbins IM , et al . Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 . Eur Respir J . 2004 ; 24 (3): 353 - 359.

- 1 RCT (n=33) comparing initiation of IV epoprostenol combined with bosentan with epoprostenol + placebo
 - Patients with WHO FC III or IV
 - Improvement of 6MWD, WHO FC, and total pulmonary resistance in both groups, no significant difference in the primary outcome of change in total pulmonary resistance from baseline to 16 weeks in the epoprostenol/ bosentan group vs the poprostenol/placebo group; more SAEs in combination therapy group

Addition of Inhaled Prostanoid to Stable Oral Monotherapy:

67. McLaughlin VV , Oudiz RJ , Frost A , et al . Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension . Am J Respir Crit Care Med . 2006 ; 174 (11): 1257 – 1263.

68. Benza RL , Seeger W , McLaughlin VV , et al . Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension . J Heart Lung Transplant . 2011 ; 30 (12): 1327 – 1333.

- 2 RCTs compared addition of inhaled prostanoid against an inhaled placebo in patients with PAH on stable monotherapy with an ETRA or PDE5 inhibitor:
 - a) RCT (n=235); patients with WHO FC III (98%) or IV treated for at least 3 months with bosentan (70%) or sildenafil (30%); Inhaled treprostinil improved exercise capacity and quality of life and was

	<p>safe and well tolerated.</p> <p>b) RCT (n=67); patients with PAH who remained symptomatic (94% FC III) despite bosentan therapy ; inhaled iloprost showed a tendency for improved exercise capacity compared with placebo and significant improvement in WHO FC and in the occurrence of worsening events and was safe and well tolerated.</p> <p><u>Addition of Sildenafil to Stable IV Epoprostenol:</u></p> <p>48. Simonneau G , Rubin LJ , Galiè N , et al ; PACES Study Group. Addition of sildenafil I to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> . 2008; 149 (8): 521 – 530.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 RCT (n=267); patients with PAH, most with WHO FC II (25%) or III (65%) symptoms and a 6MWD of 100 to 450 m while treated with stable doses of IV epoprostenol; shows improvements in 6MWD, hemodynamics and time to clinical worsening; higher risk of headaches and dyspepsia. <p><u>Addition of a Long-Acting PDE5 Inhibitor to Stable Background Therapy With an ETRA:</u></p> <p>36. Galiè N , Brundage BH , Ghofrani HA , et al ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil I (PHIRST) Study Group. Tadalafil I therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in <i>Circulation</i> . 2011;124(10):e279]. <i>Circulation</i> . 2009 ; 119 (22): 2894 – 2903.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tadalafil</u>: 1 placebo-controlled RCT (n=405) <ul style="list-style-type: none"> ○ 50% treatment naive and 50% background therapy with an ETRA (bosentan) that was continued during the study ○ Although tadalafil 40 mg daily provided clinical benefit in patients as monotherapy, data did not support additional benefit of the combination of tadalafil on background bosentan therapy. <p>74. For WHO FC III or IV PAH patients with unacceptable or deteriorating clinical status despite established PAH-specific therapy with two classes of PAH pharmacotherapy, we suggest addition of a third class of PAH therapy (Grade CB).</p> <p>Evidenz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Data from RCTs not available to inform the addition of a third pharmacologic class of PAH medication;however, addition of a third class of PAH medication usually indicates poor functional status. In this setting, treatment with a parenteral prostanoid therapy must be considered.
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 13.10.2015

#	Suchfrage
---	-----------

1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees
2	(pulmonary hypertension):ti,ab,kw or (pulmonary arterial hypertension):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	pulmonary hypertension*[Title/Abstract] OR pulmonary arterial hypertension*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
5	(#3) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
6	#4 OR #5
7	(#6) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])
8	#7 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	(pulmonary hypertension[Title/Abstract]) OR pulmonary arterial hypertension[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
5	(#4) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])

Literatur

1. **Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y.** Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120 (3): 157-65.
2. **Biondi-Zoccai G, D'Ascenzo F, Cannillo M, Welton NJ, Marra WG, Omede P, Libertucci D, Fusaro E, Capriolo M, Perversi J, Fedele F, Frati G, Mancone M, Dinicolantonio JJ, Vizza CD, Moretti C, Gaita F.** Choosing the best first line oral drug agent in patients with pulmonary hypertension: Evidence from a network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168 (4): 4336-8.
3. **Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, Gilstrap DL, Hargett CW, Heidenfelder B, Dolor RJ, McCrory DC.** Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145 (5): 1055-63.
4. **Fox BD, Shimony A, Langleben D.** Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 108 (8): 1177-82.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnung besonderer Arzneimittel (neuer Abschnitt Q und Anlage 13 (siehe auch Beschluss vom 22.01.2009)) vom 16.10.2008. Berlin (GER): G-BA 2008; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-731/2008-10-16-AMR13-Zweitmeinung_TrG.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 13: Verordnung besonderer Arzneimittel (Ambrisentan und Treprostinil) vom 19.02.2009. Berlin (GER): G-BA 2009; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-818/2009-02-19-AMR13-Ambrisentan_TrG.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V Sildenafil bei der pulmonal arteriellen Hypertonie vom 20.05.2010. Berlin (GER): G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1248/2010-05-20-AMR11-Sildenafil_ZD.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 16. Oktober 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 17. Juli 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2030/2014-07-17_AM-RL-XII_Macitentan_2014-02-01-D-096_BAnz.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
10. **He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, Jin H.** Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2010; 74 (7): 1458-64.

11. **He CJ, Chen SJ, Wang J, Zhu CY, Yin YH.** Efficacy and safety of phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis focusing on 6MWD. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32 24-8.
12. **Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N.** Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open* 2013; 3 (8): pii: e003113.
13. **Lee YH, Song GG.** Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med* 2013; 28 (6): 701-7.
14. **Li T, Chen Y, Zang W, Geng N, Ma S, Li X.** Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (8): 889-99.
15. **Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K.** Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (2): CD004434.
16. **McCrary DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft B, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, Gilstrap DL, Hargett CW, Lugogo NL, Heidenfelder BL, Posey R, Irvine RJ, Wing L, Pendergast K, Dolor RJ.** Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality 2013; (Comparative Effectiveness Reviews, No. 117): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/n/cer117/pdf/>, Zugriff am 13.10.2015.
17. **Rival G, Lacasse Y, Martin S, Bonnet S, Provencher S.** Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review. *Chest* 2014; 146 (3): 686-708.
18. **Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD.** Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2010; 11 12.
19. **Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, Palevsky HI, Rich S, Sood N, Rosenzweig EB, Trow TK, Yung R, Elliott CG, Badesch DB.** Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014; 146 (2): 449-75.
20. **Wang RC, Jiang FM, Zheng QL, Li CT, Peng XY, He CY, Luo J, Liang ZA.** Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108 (3): 531-7.
21. **Xing XQ, Han B, Wu XW, Xiao Y, Wu SJ.** Efficacy and safety of prostacyclins therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis (Provisional abstract). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011; 5 (20): 2199-208.
22. **Zhang HD, Zhang R, Jiang X, Sun K, Wu DC, Jing ZC.** Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015; 170 (1): 96-103, 103.
23. **Zheng Y, Yang T, Chen G, Hu E, Gu Q, Xiong C.** Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (1): 13-21.
24. **Zheng YG, Ma H, Hu EC, Liu G, Chen G, Xiong CM.** Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29 (2): 241-9.

25. **Zhu B, Wang L, Sun L, Cao R.** Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60 (4): 342-6.