



## (20525) UPTRAVI, Actelion Pharma Schweiz AG

### Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2016

#### 1 Zulassung Swissmedic

Uptravi wurde von Swissmedic per 31. März 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Patienten mit fortgeschrittener funktioneller Einschränkung (NYAH-Funktionsklassen III/IV) zur Verzögerung der Krankheitsprogression“.*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie 1 Sitbon O. et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension, N Engl J Med 2015;373:2522-33**

Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Im Vergleich zu Placebo führte Selexipag zu einer statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion des primären Endpunktes von Mortalität oder Morbidität von 40% (HR: 0.60; 99% KI: 0.46-0.78;  $p < 0.001$ ). Diese Wirksamkeit von Selexipag war konsistent über die wichtigsten Untergruppen hinweg. In der Selexipag Gruppe wurden 28 (4.9%) und in der Placebo Gruppe 18 (3.1%) Todesfälle verzeichnet. Selexipag führte zu einer statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion von Tod oder Hospitalisation auf Grund einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) von 30% (HR: 0.70; 99% KI: 0.54-0.91;  $p = 0.003$ ). Bis zum Studienende wurden in der Selexipag Gruppe 70 (12.2%) und in der Placebo Gruppe 83 (14.3%) Todesfälle aufgrund einer PAH verzeichnet (HR: 0.86; 99% KI: 0.63-1.18;  $p = 0.18$ ). Nach 26 Behandlungswochen betrug die Änderung der 6-MWD unter Selexipag +12m (99% KI: 1-24;  $p = 0.003$ ). Die Änderung der NT-proBNP Konzentration betrug -123 ng/l und war mit  $p < 0.001$  statistisch signifikant.

##### **Studie 2 Simonneau G et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension, Eur Respir J 2012;40:874-80**

Placebo-kontrollierte Phase II-Studie. In der Selexipag Gruppe wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des pulmonalen Gefässwiderstandes gemessen von -30% (-44.7- -12.2%; Wilcoxon rank sum test;  $p = 0.0045$ ). Es gab keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Selexipag vs. Placebo) bezüglich Veränderung der 6-MWD und der NT-proBNP Konzentration.

#### **Beurteilung der Wirksamkeit durch das BAG**

Selexipag hatte eine relative Risikoreduktion für ein Mortalitäts- oder Morbiditätsereignis von 40% zur Folge. In den folgenden Teilkomponenten des primären Endpunktes war Selexipag im Vergleich zu Placebo statistisch/ numerisch überlegen:

- Progression der Erkrankung
- Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH
- Beginn einer parenteralen Prostanoidtherapie oder chronischer Sauerstoffzufuhr aufgrund einer Verschlechterung der PAH

- Verschlechterung der PAH, die eine Lungentransplantation oder eine atriale Septostomie erforderlich machte

Das Ereignis Tod jedweder Ursache war ebenfalls Bestandteil des primären Endpunktes. Hier zeigte sich, dass eine grössere Anzahl Patienten in der Selexipag Gruppe verstorben war als im Kontrollarm, (4.9% vs. 3.1%). Die EMA (European Medicines Agency) begründet dies damit, dass es sich bei diesem Ergebnis um einen Arte Fact handelt, der durch das Studiendesign zustande kam und mit „informative censoring“ oder mit Zufallsbefund begründet werden kann.

In beiden Behandlungsarmen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Tod jedweder Ursache oder Tod aufgrund PAH verzeichnet. Der positive Effekt von Selexipag basierte in erster Linie auf einer Abnahme der PAH-bedingten Hospitalisierungen und einer Reduktion anderer Progressionsereignisse.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### Sicherheit und Verträglichkeit

Die Sicherheit von Selexipag wurde in der Studie 1 beurteilt. Die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen (UAW) sind typisch für die Behandlung mit einem Medikament, das den Prostazyklin- Signalweg anspricht. Die am häufigsten aufgetretenen UAWs waren Kopfschmerz, Diarrhoe und Übelkeit. Die Abbruchrate aufgrund von UAWs war in der Selexipag Gruppe signifikant höher (14.3% vs. 7.1%,  $p < 0.001$ ).

#### Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Dosis wird in wöchentlichen Intervallen schrittweise um jeweils 200 µg zweimal täglich erhöht bis zum Auftreten von unerwünschten pharmakologischen Wirkungen, die nicht toleriert oder medizinisch behandelt werden können, oder bis zum Erreichen der Höchstdosis von 1600 µg zweimal täglich. Es werden von der Zulassungsinhaberin Packungen mit 60 oder 140 (Titrationspackungen) mit Filmtabletten zu 200 µg sowie Packungen mit 60 Filmtabletten zu 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1'000 µg, 1'200 µg, 1'400 µg oder 1'600 µg angeboten.

#### Medizinischer Bedarf

Zur Behandlung der PAH gibt es drei therapeutische Ansatzpunkte:

- Die ET-1-Rezeptor-Antagonisten (ERA)
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-I)
- Prostazyklin und seine Analoga

Mit Selexipag steht erstmals ein orales Medikament zur Verfügung, das den Prostazyklin-Signalweg, der in der Entstehung und Etablierung einer PAH eine grosse Rolle spielt, anspricht. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch häufige Inhalation, Dauerinfusion oder Injektion entfällt. Unter Selexipag entwickelt sich keine Tachyphylaxie im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Prostazyklin-Analoga. Wachsende Kosten aufgrund Dosissteigerung entfallen.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit Limitierung
- Aufgrund des Preisvergleiches mit FLOLAN und VENTAVIS auf der Grundlage der Monatstherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.

- Ohne Innovationszuschlag
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgenden Preisen:

	FAP	PP
Uptravi 200 µg, 60 Tabletten	Fr. 4`926.47	Fr. 5`295.65
Uptravi 400 µg, 60 Tabletten	Fr. 4`926.47	Fr. 5`295.65
Uptravi 600 µg, 60 Tabletten	Fr. 4`926.47	Fr. 5`295.65
Uptravi 800 µg, 60 Tabletten	Fr. 4`926.47	Fr. 5`295.65
Uptravi 1000 µg, 60 Tabletten	Fr. 4`926.47	Fr. 5`295.65
Uptravi 1200 µg, 60 Tabletten	Fr. 4`926.47	Fr. 5`295.65
Uptravi 1400 µg, 60 Tabletten	Fr. 4`926.47	Fr. 5`295.65
Uptravi 1600 µg, 60 Tabletten	Fr. 4`926.47	Fr. 5`295.65
Uptravi 200 µg, 140 Tabletten	Fr. 9`999.97	Fr. 10`495.95