

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sotatercept gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.09.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PAH mit der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklasse II bis III.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotatercept (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-Funktionsklasse II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie ^{d, e, f} unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none">▪ Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)▪ Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)▪ Prostazyklin-Analoga (Iloprost)^g▪ selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)▪ Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat)

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotatercept (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Lungentransplantation oder Herz-Lungen-Transplantation in Frage kommen.</p> <p>c. Den Empfehlungen der Leitlinien ist gemäß G-BA zu entnehmen, dass eine alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten angezeigt ist, sofern die Patientinnen und Patienten einen positiven Vasoreagibilitätstest aufweisen. Eine zielgerichtete PAH Therapie (z. B. mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren) wird hingegen für Patientinnen und Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Patientinnen und Patienten, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Personen nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die alleinige Dosisoptimierung einer Monotherapie bzw. ein Wirkstoffwechsel innerhalb einer Monotherapie entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>e. Gemäß G-BA liegen Empfehlungen für nicht-medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen können dabei sowohl im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) als auch im Sinne einer gezielten Trainingstherapie zur Leistungssteigerung (z. B. nach einer chirurgischen Behandlung) angezeigt sein. Für die gezielte Trainingstherapie zur Leistungssteigerung kommen nur Patientinnen und Patienten ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, zusätzlich zur medikamentösen Therapie in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>f. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle Begleitmedikation (Sauerstoff-Gabe, Diuretika, Antikoagulantien) ermöglicht wird.</p> <p>g. Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO- / NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird gemäß G-BA 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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NYHA: New York Heart Association; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, betrachtet jedoch zusätzlich die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde die RCT STELLAR zum Vergleich von Sotatercept mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie der PAH als potenziell relevante Studie identifiziert. Für die Studie STELLAR ist basierend auf den vorliegenden Informationen unklar, ob diese eine relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung enthält. Der pU zieht die Gesamtpopulation dieser Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept heran.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Bei der Studie STELLAR handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, doppelblinde RCT zur Behandlung mit Sotatercept. In der Studie wurde der Vergleich von Sotatercept mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie der PAH untersucht.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung bestätigter PAH (WHO-Gruppe 1). Die Patientinnen und Patienten mussten eine symptomatische PAH der WHO-Funktionsklasse II oder III aufweisen und in der Lage sein zwischen ≥ 150 m und ≤ 500 m im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zurückzulegen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen pulmonalen Gefäßwiderstand von ≥ 5 Wood-Einheiten (WU) und einen pulmonalen kapillären Verschlussdruck oder linksventrikulären enddiastolischen Druck von ≤ 15 mmHg aufweisen.

In die Studie wurden insgesamt 323 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Sotatercept (N = 163) oder Placebo (N = 160) zugeteilt.

Die Behandlung in der Studie STELLAR unterteilt sich in eine primäre Behandlungsphase und eine Langzeitbehandlungsphase. Die Dauer der primären Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Nach Abschluss der primären Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Randomisierung für bis zu 72 Wochen weiterbehandelt, wobei die Verblindung aufrechterhalten wurde. Nachdem die letzte eingeschlossene Patientin oder der letzte eingeschlossene Patient die primäre Behandlungsphase abgeschlossen hatte, wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben. Daran anschließend konnten alle Patientinnen und Patienten in der Extensionsstudie SOTERIA Sotatercept erhalten.

Die Behandlung mit Sotatercept erfolgte weitgehend nach Fachinformation. In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten mussten für ≥ 90 Tage vor dem Screening eine Hintergrundtherapie zur Behandlung der PAH bestehend aus einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, PDE5-Inhibitoren, Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclyase, Prostazyklin-Analoga und / oder selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten in stabiler Dosierung erhalten. Dabei musste für jede PAH-Therapie das für die jeweilige Patientin bzw. den jeweiligen Patienten spezifische Dosisziel zu Studieneinschluss bereits erreicht sein. Die Hintergrundtherapie sollte während der Studie stabil fortgeführt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie STELLAR war die Änderung der im 6MWT zurückgelegten Gehstrecke zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie STELLAR nicht umgesetzt

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl verschiedener Wirkstoffe festgelegt. Der G-BA konkretisiert die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in seinen weiteren Hinweisen. Demnach wird unter anderem davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird, so dass die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden. In der Studie STELLAR erhielten jedoch etwa 40 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Therapie mit parenteralen Prostazyklin-Analoga. Für einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten in der Studie ist somit die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

Darüber hinaus bestehen unabhängig von einer Therapie mit parenteralen Prostazyklin-Analoga Unsicherheiten, ob die patientenindividuelle Therapie in der Studie STELLAR adäquat umgesetzt wurde. In der Studie STELLAR wurde Sotatercept mit Placebo verglichen, wobei die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Hintergrundtherapie zur Behandlung der PAH erhielten. Die Hintergrundtherapie musste für ≥ 90 Tage vor dem Screening stabil sein und sollte während der Studie stabil fortgeführt werden. Eine Optimierung der Therapie erfolgte somit zu keinem Zeitpunkt der Studie.

Darüber hinaus liegen keine Informationen zur jeweiligen Dosierung der im Rahmen der Hintergrundtherapie angewendeten Wirkstoffe vor. Die zulassungskonforme Dosierung der Wirkstoffe kann auf Basis der vorliegenden Angaben nicht geprüft werden. Es ist zudem

fraglich, ob den Patientinnen und Patienten in der Studie STELLAR nicht-medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen in ausreichendem Maße zur Verfügung standen.

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie STELLAR aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Es ist unklar, ob in der Studienpopulation der Studie STELLAR eine relevante Teilpopulation enthalten ist, für welche die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sotatercept.

Tabelle 3: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-Funktionsklasse II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie ^{d, e, f} unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none">▪ Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)▪ Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)▪ Prostazyklin-Analoga (Iloprost)^g▪ selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)▪ Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat)	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Lungentransplantation oder Herz-Lungen-Transplantation in Frage kommen.</p> <p>c. Den Empfehlungen der Leitlinien ist gemäß G-BA zu entnehmen, dass eine alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten angezeigt ist, sofern die Patientinnen und Patienten einen positiven Vasoreagibilitätstest aufweisen. Eine zielgerichtete PAH Therapie (z. B. mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren) wird hingegen für Patientinnen und Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Patientinnen und Patienten, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die in die Studie eingeschlossenen Personen nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen.</p> <p>d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. In der Regel kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet Kombinationstherapien zum Einsatz. Sollte eine Monotherapie im Vergleichsarm angezeigt sein, ist dies im Dossier zu begründen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die alleinige Dosisoptimierung einer Monotherapie bzw. ein Wirkstoffwechsel innerhalb einer Monotherapie entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>e. Gemäß G-BA liegen Empfehlungen für nicht-medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen können dabei sowohl im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) als auch im Sinne einer gezielten Trainingstherapie zur Leistungssteigerung (z. B. nach einer chirurgischen Behandlung) angezeigt sein. Für die gezielte Trainingstherapie zur Leistungssteigerung kommen nur Patientinnen und Patienten ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, zusätzlich zur medikamentösen Therapie in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>f. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle Begleitmedikation (Sauerstoff-Gabe, Diuretika, Antikoagulantien) ermöglicht wird.</p> <p>g. Die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind zwar für die WHO- / NYHA-Klasse III zugelassen, jedoch wird gemäß G-BA 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.</p>		
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NYHA: New York Heart Association; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.