

Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-96

Version: 1.0

Stand: 11.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1898

DOI: 10.60584/A24-96

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.09.2024

Interne Projektnummer

A24-96

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-96>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-96>.

Schlagwörter

Sotatercept, Pulmonale Hypertonie, Nutzenbewertung, NCT04576988

Keywords

Sotatercept, Pulmonary Arterial Hypertension, Benefit Assessment, NCT04576988

Medizinisch-fachliche Beratung

- Matthias Hecker, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Gießen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Moritz Felsch
- Claudia Kapp
- Mandy Kromp
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Sotatercept ist, in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit angezeigt.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hecker, Matthias	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.15
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.24
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.25
I 6 Literatur.....	I.27
I Anhang A Suchstrategien.....	I.28
I Anhang B Charakterisierung der Studienpopulation der Studie STELLAR	I.29
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.31

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotatercept.....	I.6
Tabelle 3: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotatercept.....	I.12
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo	I.18
Tabelle 7: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.25
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo	I.29

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie STELLAR	I.20

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minutes Walking Test (6-Minuten-Gehtest)
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NT-proBNP	N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
PDE5	Phosphodiesterase-Typ-5
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
WU	Wood Unit (Wood-Einheit)

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 (mehrsseitige 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotatercept (mehreseitige 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. Er begründet dies damit, dass sowohl Treprostinil als auch Epoprostenol zur Behandlung der PAH bei Patientinnen und Patienten mit der WHO-Funktionsklasse III zugelassen seien und gemäß der aktuell gültigen Leitlinie der European

Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) [2] für Patientinnen und Patienten empfohlen seien, die mit einer Kombination aus einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und einem Phosphodiesterase-Typ-5(PDE5)-Inhibitor nicht zufriedenstellend therapiert sind und ein intermediär hohes oder hohes Risiko aufweisen. Laut pU umfassen die Empfehlungen der Leitlinie auch Patientinnen und Patienten der WHO-Funktionsklasse III mit entsprechendem Risikoprofil. Zudem sei gemäß Argumentation des pU zu berücksichtigen, dass sich Patientinnen und Patienten aufgrund der Hinzunahme von Prostazyklin-Analoga hinsichtlich ihrer WHO-Funktionsklasse verbessern können, was dazu führe, dass Prostazyklin-Analoga dauerhaft Bestandteil des Medikationsplans seien (siehe dazu Abschnitt I 3.2).

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sotatercept (Stand zum 07.08.2024)
- bibliografische Recherche zu Sotatercept (letzte Suche am 09.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sotatercept (letzte Suche am 09.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sotatercept (letzte Suche am 09.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sotatercept (letzte Suche am 24.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU die RCT STELLAR [3-6] 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.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird zunächst die Studie STELLAR beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Design der Studie STELLAR

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die vom pU zur Nutzenbewertung vorgelegte Studie STELLAR. Zur Charakterisierung der Studienpopulation der Studie STELLAR siehe Tabelle 8 in I Anhang B

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
STELLAR	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit symptomatischer PAH (WHO-Gruppe I) ^{b, c} <ul style="list-style-type: none"> ▪ WHO-Funktionsklasse II oder III ▪ 6MWT ≥ 150 m und ≤ 500 m zum Screening 	Sotatercept (N = 163) Placebo (N = 160)	Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DBPC-Behandlungsphase: 24 Wochen ▪ LTDB-Behandlungsphase: bis zu 72 Wochen^d Nachbeobachtung ^e : 8 Wochen	91 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Korea, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Polen, Schweden, Schweiz, Serbien, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich, USA 01/2021–12/2022 Datenschnitte <ul style="list-style-type: none"> ▪ 26.08.2022^f (zulassungsbegründend) ▪ 06.12.2022^g (finale Analyse) 	primär: Veränderung des 6MWT zu Woche 24 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit idiopathischer PAH, hereditärer PAH, Arzneimittel- / Toxin-induzierter PAH, mit Bindegewebserkrankung assoziierter PAH oder PAH assoziiert mit einfachen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts</p> <p>c. dokumentierte Diagnose der PAH mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung. Eine während des Screenings durchgeführte Rechtsherzkatheteruntersuchung musste die folgenden Kriterien erfüllen: pulmonaler Gefäßwiderstand ≥ 5 WU und pulmonaler kapillärer Verschlussdruck oder linksventrikulärer enddiastolischen Druck ≤ 15 mmHg.</p> <p>d. Nach Abschluss der 24-wöchigen DBPC-Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten in der LTDB-Behandlungsphase mit der jeweiligen Studienmedikation verblindet weiterbehandelt bis die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die DBPC-Behandlungsphase beendete und die Studie entblindet wurde. Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten Behandlung konnten die Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie SOTERIA übertreten.</p> <p>e. Die Nachbeobachtung erfolgte bei Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund anderer Gründe als einer klinischen Verschlechterung abgebrochen haben oder die nicht in die Extensionsstudie SOTERIA wechselten.</p> <p>f. nachdem alle Patientinnen und Patienten die 24-wöchige DBPC-Behandlungsphase abgeschlossen haben; letzte Visite nach 24 Wochen der letzten Patientin oder des letzten Patienten: 26.08.2022</p> <p>g. Datum der letzten Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; DBPC: Double Blind Placebo-Controlled; LTDB: Long-Term Double Blind; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
STELLAR	<p>Sotatercept s. c.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: 0,3 mg/kg Körpergewicht ▪ Zieldosis ab Woche 3: 0,7 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisverzögerungen oder Dosisreduktionen auf 0,3 mg/kg bei Erhöhung des Hb-Werts um > 2 g/dl im Vergleich zum vorherigen Zyklus, niedriger Thrombozytenzahl (< 50.000/mm³) oder aufgrund von unerwünschten Ereignissen (z. B. Teleangiektasie) <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PAH-Hintergrundtherapie^a in stabiler Dosis seit ≥ 90 Tagen vor dem Screening <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung chronischer Erkrankungen während der Studie ▪ Diuretika^b in stabiler Dosis seit ≥ 90 Tagen vor dem Screening <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beginn eines Übungsprogramms zur kardiopulmonalen Rehabilitation ≤ 90 Tage vor dem Screening oder während der Studie^c ▪ intravenöse Inotropika (z. B. Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin, Vasopressin) ≤ 30 Tage vor dem Screening 	Placebo s. c. alle 3 Wochen
<p>a. Mono- oder Kombinationstherapie bestehend aus Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren, Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase, Prostazyklin-Analoga, selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten. Die PAH-Hintergrundtherapie musste während der Studie stabil gehalten werden.</p> <p>b. Die Hinzunahme eines Diuretikums, das vor Studienbeginn nicht verabreicht wurde oder der Wechsel von einem oralen Diuretikum auf eine parenterale Verabreichung war während der Studie nicht erlaubt. Eine Dosisanpassung oraler Diuretika, die bereits vor Studienbeginn verabreicht wurden, war erlaubt.</p> <p>c. Die Fortführung eines laufenden Übungsprogramms zur kardiopulmonalen Rehabilitation während der Studie war erlaubt.</p> <p>Hb: Hämoglobin; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

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) in den Subtypen idiopathische PAH, hereditäre PAH, Medikamenten- / Toxin-induzierte PAH, mit Bindegewebserkrankung assoziierte PAH und mit einfachen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts assoziierte PAH. 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

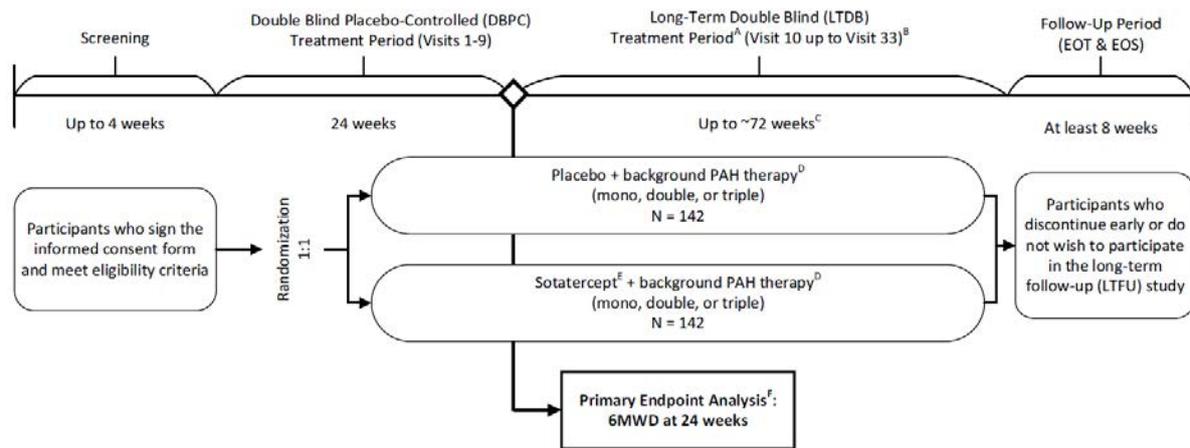
mussten die Patientinnen und Patienten einen pulmonalen Gefäßwiderstand von ≥ 5 WU und einen pulmonalen kapillären Verschlussdruck oder linksventrikulären enddiastolischen Druck von ≤ 15 mmHg aufweisen. Für den Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten ihre Hintergrundtherapie zur Behandlung der PAH seit ≥ 90 Tagen vor dem Screening in stabiler Dosis erhalten und diese während der Studie beibehalten.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach WHO-Funktionsklasse (II vs. III) und Art der Hintergrundtherapie (Mono- / Zweifachtherapie vs. Dreifachtherapie).

Die Behandlung in der Studie STELLAR unterteilt sich in eine primäre Behandlungsphase (Double Blind Placebo-Controlled) und eine Langzeitbehandlungsphase (Long-Term Double Blind) (siehe Abbildung 1). 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 [7]. Darüber hinaus war ein frühzeitiger Übertritt in die Extensionsstudie unter folgenden Bedingungen möglich:

- nach Abschluss der primären 24-wöchigen Behandlungsphase, wenn zuvor eine klinische Verschlechterung ohne Einleitung einer Notfalltherapie mit einer zugelassenen PAH-Therapie und ohne Erhöhung der Dosis einer Prostazyklin-Infusion um ≥ 10 % aufgetreten war
- während der Langzeitbehandlungsphase nach Therapieabbruch aufgrund jeglicher klinischen Verschlechterung

Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten zu welchem Zeitpunkt in die Studie SOTERIA übertraten.



- ^A During the LTDB treatment period, select study visits may be performed as home health care (HHC) visits.
^B LTDB treatment period will last until the last participant randomized completes the DBPC treatment period, at which point the study will be unblinded and participants may rollover into the LTFU study
^C LTDB treatment period duration is estimated based on projected enrollment duration and time required for the last participant to complete the DBPC treatment period.
^D Background PAH therapy refers to approved PAH-specific medications and may consist of monotherapy or combination therapy with ERA, PDE5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators, and/or prostacyclin analogues or receptor agonists.
^E Sotatercept at a starting dose of 0.3 mg/kg SC with a target dose of 0.7 mg/kg SC
^F Primary endpoint analysis will be completed after the last participant randomized completes the DBPC treatment period.

6MWD = 6-minute walk distance; EOS = end of study; EOT = end of treatment; PAH = pulmonary arterial hypertension.

Abbildung 1: Design der Studie STELLAR [3]

Die Behandlung mit Sotatercept erfolgte weitgehend nach Fachinformation [8]. 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 Guanylatcyclase, 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. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung, die die Einleitung einer Notfalltherapie mit einer zugelassenen PAH-Therapie oder die Erhöhung der Dosis einer Prostazyklin-Infusion um $\geq 10\%$ erforderte, führte dies zum Abbruch der Studienmedikation. Die Hinzunahme eines Diuretikums oder der Wechsel von einem oralen Diuretikum auf eine parenterale Verabreichung war in der Studie ebenfalls nicht erlaubt, jedoch war eine Dosisanpassung oraler Diuretika während der Studie möglich.

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.

Datenschnitte

Für die Studie STELLAR liegen 2 Datenschnitte vor:

- 26.08.2022 (präspezifizierte primäre Analyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen hatten)
- 06.12.2022 (präspezifizierte finale Analyse zu Studienende)

Der pU zieht für alle Endpunkte Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom 06.12.2022 zur Nutzenbewertung heran.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

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 (siehe hierzu auch Tabelle 4). 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 seinen Hinweisen führt der G-BA aus, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. 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.

Gemäß ESC/ERS-Leitlinie ist das übergeordnete Behandlungsziel bei Patientinnen und Patienten mit PAH das Erreichen und die Beibehaltung eines Niedrig-Risiko-Status [2]. Zu

Studienbeginn wiesen etwa 17 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm einen Niedrig-Risiko-Status gemäß French Risk Score (WHO-Funktionsklasse I oder II und 6MWT > 440 m und N-terminal-pro-Brain-Natriuretic-Peptide(NT-proBNP)-Wert < 300 ng/L) auf. Diese Patientinnen und Patienten wären auch gemäß 4-Strata-Modell der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie einem niedrigen Risiko zuzuordnen. Ein großer Teil der im Vergleichsarm der Studie STELLAR eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lässt sich daher basierend auf der Risikostratifizierung nach dem 4-Strata-Modell der ESC/ERS-Leitlinie einem intermediär-niedrigem oder intermediär-hohem Mortalitätsrisiko zuordnen. Für die Patientinnen und Patienten mit einem intermediär-niedrigem oder intermediär-hohem Mortalitätsrisiko kann von einem weiteren Optimierungsbedarf der PAH Therapie ausgegangen werden [2].

Im Vergleichsarm der Studie STELLAR erhielten 2,5 % der Patientinnen und Patienten eine Monotherapie, 34,4 % der Patientinnen und Patienten eine Kombinationstherapie aus 2 Wirkstoffen und 63,1 % der Patientinnen und Patienten eine Kombinationstherapie aus 3 Wirkstoffen. Insbesondere für die Patientinnen und Patienten mit Zweifachtherapie ist unklar, ob eine Therapieoptimierung zu Studienbeginn bzw. im Verlauf der Studie angezeigt war. Beispielsweise erhielten im Vergleichsarm der Studie STELLAR 38 Patientinnen und Patienten (23,8 %) eine Kombinationstherapie aus 1 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und 1 PDE5-Inhibitor. Die ESC/ERS-Leitlinie empfiehlt bei Patientinnen und Patienten, die trotz initialer Zweifachtherapie mit 1 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und 1 PDE5-Inhibitor ein intermediär-niedriges Risiko aufweisen eine weitere Optimierung der Therapie durch Hinzunahme des selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten Selexipag oder durch den Wechsel von einem PDE5-Inhibitor auf den löslichen Guanylatcyclase-Stimulator Riociguat [2]. Ob eine derartige Optimierung der Therapie auch bei den Patientinnen und Patienten, die in der Studie STELLAR eine Kombination aus 1 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und 1 PDE5-Inhibitor erhielten, angezeigt gewesen wäre, kann aufgrund fehlender Angaben zum Risikostatus dieser Patientinnen und Patienten nicht beurteilt werden. Auch für diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine andere Kombination aus 2 Wirkstoffen erhielten, lässt sich auf Basis der vorliegenden Angaben nicht einschätzen, ob eine Anpassung der Therapie sinnvoll gewesen wäre. Ebenfalls ist unklar, ob für die Patientinnen und Patienten mit Dreifachtherapie weitere Optionen der Optimierung, beispielsweise ein Wechsel von einem PDE5-Inhibitor zu Riociguat, bestanden. Um zu beurteilen, für wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie STELLAR eine Therapieoptimierung sinnvoll und noch möglich gewesen wäre, wären detaillierte Angaben zur Hintergrundtherapie der PAH in Abhängigkeit der Risikostratifizierung notwendig.

Darüber hinaus liegen keine Informationen zur jeweiligen Dosierung der im Rahmen der Hintergrundtherapie angewendeten Wirkstoffe vor. Zu Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten ihr spezifisches Dosisziel für jede PAH-Therapie zwar bereits erreicht haben, die zulassungskonforme Dosierung der Wirkstoffe kann auf Basis der

vorliegenden Angaben jedoch nicht geprüft werden. Es ist zudem anzumerken, dass eine patientenindividuelle Begleitmedikation mit Diuretika in der Studie STELLAR nur eingeschränkt möglich war. So konnte die Dosis oraler Diuretika im Verlauf der Studie zwar angepasst werden, die Hinzunahme eines Diuretikums oder der Wechsel von einem oralen Diuretikum auf eine parenterale Verabreichung war in der Studie jedoch nicht erlaubt.

Als Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie sollten zusätzlich zur medikamentösen Therapie auch physiotherapeutische Maßnahmen den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden. Es ist fraglich, ob den Patientinnen und Patienten in der Studie STELLAR nicht-medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen in ausreichendem Maße zur Verfügung standen. In der Studie STELLAR war der Beginn eines Übungsprogramms zur kardiopulmonalen Rehabilitation innerhalb von 90 Tagen vor der Screening Visite sowie während der Studie nicht erlaubt. Lediglich die Weiterführung eines laufenden Übungsprogramms war in der Studie als Begleittherapie möglich. Während der Studie wurde bei 17 Patientinnen und Patienten im Sotatercept-Arm (10 %) und 22 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (14 %) ein Übungsprogramm zur kardiopulmonalen Rehabilitation durchgeführt. Bei weiteren 43 Patientinnen und Patienten im Sotatercept-Arm (26 %) und 51 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (32 %) kann davon ausgegangen werden, dass ein solches Übungsprogramm zwar empfohlen gewesen wäre, aufgrund mangelnder Erstattungsfähigkeit oder lokaler Verfügbarkeit jedoch nicht durchgeführt wurde. Zudem ist auf Basis der vorliegenden Angaben unklar, inwieweit andere physiotherapeutische Maßnahmen (z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) den Patientinnen und Patienten in der Studie 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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PAH mit der WHO-Funktionsklasse II bis III liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige 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 7: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2023; 61(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.
3. Merck, Sharp & Dohme. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
4. Acceleron Pharma. A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (MK-7962-003/A011-11) (STELLAR) [online]. 2024 [Zugriff: 16.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576988>.
5. Acceleron Pharma. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy [online]. [Zugriff: 16.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004142-11.
6. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2023; 388(16): 1478-1490. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>.
7. Acceleron Pharma. A Long-term Follow-up Study of Sotatercept for PAH Treatment (MK-7962-004/A011-12) (SOTERIA) [online]. 2024 [Zugriff: 21.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796337>.
8. MSD Sharp & Dohme. Winrevair 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Sotatercept

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(sotatercept OR ace-011 OR MK-7962)[other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
sotatercept* OR ace-011 OR "ace 011" OR ace011 OR MK-7962 OR "MK 7962" OR MK7962

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
sotatercept, ace-011, ace 011, ace011, MK-7962, MK 7962, MK7962

I Anhang B Charakterisierung der Studienpopulation der Studie STELLAR

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sotatercept N ^a = 163	Placebo N ^a = 160
STELLAR		
Alter [Jahre], MW (SD)	48 (14)	48 (16)
Geschlecht [w / m], %	79 / 21	79 / 21
Abstammung, n (%)		
weiß	147 (90)	141 (88)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (1)	5 (3)
asiatisch	1 (< 1)	6 (4)
indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	0 (0)	1 (< 1)
indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0)	1 (< 1)
mehrere	2 (1)	0 (0)
andere	5 (3)	4 (3)
fehlend	6 (4)	2 (1)
WHO-Funktionsklasse, n (%)		
II	79 (48)	78 (49)
III	84 (52)	82 (51)
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose [Jahre], MW (SD)	9,2 (7,3)	8,3 (6,7)
Gehstrecke im 6MWT zu Studienbeginn [Meter], Median [Q1; Q3]	417,0 [348,0; 464,5]	427,1 [365,0; 465,0]
Niedrig-Risiko-Status gemäß French Risk Score ^b zu Studienbeginn, n (%)	28 (17)	27 (17)
Art der PAH-Hintergrundtherapie, n (%)		
Monotherapie	9 (6)	4 (3)
Zweifachtherapie	56 (34)	55 (34)
Dreifachtherapie	98 (60)	101 (63)
Intravenöse Prostazyklin-Therapie, n (%)	65 (40)	65 (41)
Übungsprogramm zur kardiopulmonalen Rehabilitation, n (%)	17 (10)	22 (14)
Therapieabbruch, n (%) ^c	10 (6)	40 (25)
Studienabbruch, n (%) ^d	8 (5)	18 (11)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Sotatercept	Placebo
Charakteristikum	N^a = 163	N^a = 160
Kategorie		
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten		
b. zum Erreichen eines Niedrig-Risiko-Status mussten die folgenden 3 Kriterien erfüllt sein: WHO-Funktionsklasse I oder II und 6MWT > 440 m und NT-proBNP-Wert < 300 ng/L		
c. häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: unerwünschtes Ereignis (4 vs. 2), Einverständniserklärung zurückgezogen (1 vs. 4), klinische Verschlechterung (1 vs. 10); Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 2 vs. Kontrollarm: 6).		
d. häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: unerwünschtes Ereignis (3 vs. 1), Nichteinhaltung des Studienprotokolls (1 vs. 2), Einverständniserklärung zurückgezogen (2 vs. 6); Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 2 vs. Kontrollarm: 6).		
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anforderungen an die Diagnostik

Der Hb-Wert und die Thrombozytenzahl sind während der ersten 5 Dosen oder länger, wenn die Werte instabil sind, zu überwachen. Danach sollten Hb-Wert und Thrombozytenzahl alle 3 bis 6 Monate überprüft und die Dosis bei Bedarf angepasst werden.

Anforderung an die Qualifikation des medizinischen Fachpersonals

Die Behandlung mit Winrevair sollte nur von einem in der Diagnose und Behandlung von PAH erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Anforderung an die Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Winrevair wird einmal alle 3 Wochen als subkutane Einzelinjektion in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten gegeben.

Empfohlene Initialdosis

Hämoglobinwerte (Hb-Werte) und die Thrombozytenzahl sollten vor der ersten Dosis bestimmt werden. Es ist kontraindiziert, die Behandlung zu beginnen, wenn die Thrombozytenzahl dauerhaft $< 50 \times 10^9/l$ beträgt.

Die Behandlung wird mit einer Einzeldosis von 0,3 mg/kg initiiert.

Empfohlene Zieldosis

Drei Wochen nach der Initial-Einzeldosis von 0,3 mg/kg sollte die Dosis nach Bestätigung eines akzeptablen Hb-Wertes und einer akzeptablen Thrombozytenzahl auf die empfohlene Zieldosis von 0,7 mg/kg erhöht werden. Die Behandlung ist mit 0,7 mg/kg alle 3 Wochen fortzusetzen, sofern keine Dosisanpassungen erforderlich sind.

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Erythrozytose

Eine schwere Erythrozytose kann das Risiko für thromboembolische Ereignisse und ein Hyperviskositätssyndrom erhöhen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Erythrozytose, bei denen ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht. Wenn ein Patient eine Erythrozytose entwickelt, sollte der Arzt eine Neubewertung der Anwendungstechnik des Patienten oder der Pflegekraft in Betracht ziehen.

Schwere Thrombozytopenie

Bei Patienten, die zusätzlich eine Prostazyklin-Infusion erhielten, wurde häufiger über Thrombozytopenie berichtet (21,5 %) als bei Patienten, die keine Prostazyklin-Infusion erhielten (3,1 %). Eine schwere Thrombozytopenie kann das Risiko von Blutungsereignissen erhöhen.

Schwerwiegende Blutungen

Bei Patienten mit schwerwiegenden Blutungsereignissen war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie eine Prostazyklin-Hintergrundtherapie und/oder Antithrombotika erhielten, eine niedrige Thrombozytenzahl hatten oder 65 Jahre oder älter waren. Patienten sollten über jegliche Anzeichen und Symptome eines Blutverlusts informiert werden. Ein Arzt sollte Blutungsereignisse entsprechend bewerten und behandeln. Sotatercept ist nicht anzuwenden, wenn beim Patienten eine schwerwiegende Blutung auftritt.

Es wurden aus dem genehmigten EU Risk Management Plan, 27.06.24 V.1 keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen für Sotatercept festgelegt. Daher sind nur die routinemäßigen Maßnahmen zu Risikominimierung erforderlich.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.6
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.7
II 2.1 Behandlungsdauer	II.7
II 2.2 Verbrauch.....	II.8
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.8
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.9
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.9
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.10
II 2.7 Versorgungsanteile	II.12
II 3 Literatur.....	II.13

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.10

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Sotatercept [1]. Demnach ist Sotatercept, in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH, für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklasse II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit angezeigt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass die PAH trotz der verfügbaren Behandlungsoptionen weiterhin eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und damit tödlich verlaufende Erkrankung ist. Er führt aus, dass die bisher verfügbaren Wirkstoffklassen primär vasodilatatorisch und somit symptomatisch wirken. Zudem seien die Möglichkeiten der Therapieumstellung oder Therapieeskalation zum aktuellen Zeitpunkt stark begrenzt. Es bestehe ein hoher ungedeckter Bedarf an Behandlungsoptionen, insbesondere nach Ansteuern der Endothelin-, Stickstoffmonoxid- und Prostazyklinsignalwege.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf 2 abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren zu Riociguat aus den Jahren 2014 und 2020 [2-5]. Den jeweiligen Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [6,7] entnimmt er eine Spanne von 580 bis 7850 Patientinnen und Patienten, die er als Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Verfahren ansetzt.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten aus den G-BA-Beschlüssen zu Riociguat aus den Jahren 2014 [6] bzw. 2020 [7] ist vor dem Hintergrund des deckungsgleichen Anwendungsgebietes grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die ursprüngliche Herleitung dieser Zahlen mit verschiedenen methodischen Unsicherheiten (u. a. aufgrund von unklarer Repräsentativität und

Vollständigkeit) behaftet und insbesondere für die Untergrenze unterschätzt ist [8]. Eine Auswertung des COMPERA-Registers [9], die der pU ebenfalls im Rahmen seines Dossiers vorlegt, deutet zudem auf eine höhere Prävalenz der PAH hin (Punktprävalenz zum 31.12.2014) als die im ursprünglichen Verfahren für die Untergrenze herangezogene Auswertung des COMPERA-Registers (Punktprävalenz zum 31.12.2011). Letztlich ist aber auch bei dieser Publikation [9] zu beachten, dass der Stichtag ca. 10 Jahre zurückliegt, sodass aktuellere Angaben zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation oder zu Teilschritten weiterhin wünschenswert sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht aufgrund fehlender publizierter Daten von einer stabilen Inzidenz und Prävalenz der PAH in den nächsten 5 Jahren aus. Er gibt ferner an, dass die geschätzte Inzidenz und Prävalenz der PAH aufgrund erhöhter Aufmerksamkeit für die Erkrankung sowie Änderungen der Diagnosekriterien leicht steigen könnten. Zudem könnte die Verfügbarkeit neuer Behandlungsoptionen die klinische Verschlechterung zur WHO-Funktionsklasse IV verzögern, wodurch der Anteil derjenigen in den WHO-Funktionsklassen II und III erhöht würde.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten^a	Kommentar
Sotatercept	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	580–7850	Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch ist auf die methodischen Unsicherheiten im zugrunde liegenden Verfahren hinzuweisen.

a. Angaben des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Auswahl folgender Therapien:
 - Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
 - Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
 - Prostazyklin-Analoga (Iloprost)
 - Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)
 - Stimulator der löslichen Guanylatyclase (Riociguat)

Der G-BA weist darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel Kombinationstherapien zum Einsatz kommen.

Gemäß Fachinformation wird Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH eingesetzt [1]. Der pU stellt im Rahmen der zu bewertenden Therapie lediglich Angaben zu den Kosten von Sotatercept dar.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu den Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol. Grund hierfür ist, dass seitens des G-BA davon ausgegangen wird, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird und diese Option daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Jahr als auch je Folgejahr. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben je Folgejahr dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlicher Therapie handelt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Sotatercept und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,10-17]. Der pU geht für alle Wirkstoffe – in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [1,10-17] – von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Sotatercept entsprechen der Fachinformation [1]. Der Verbrauch von Sotatercept richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [18] zugrunde.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil, Tadalafil, Selexipag und Riociguat sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [10-16].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Iloprost zur Inhalation entsprechen der Fachinformation [17]. Demnach wird der Verbrauch von Iloprost mit 2,5 bis 5 µg pro Einzelinhalation und mit 6 bis 9 Einzelinhalationen pro Tag angegeben. Dadurch, dass im Vernebler die verbliebenen Lösungsreste zu verwerfen sind, ist der tatsächliche Verbrauch höher. Je nach Auswahl des Verneblers variiert die Anzahl der Ampullen sowie die jeweilige Wirkstärke [17]. Der pU wählt den I-Neb-Vernebler, einen von 3 in der Fachinformation angegebenen Verneblern. Dies begründet er damit, dass der I-Neb-Vernebler wegen des geringeren Verbrauchs wirtschaftlicher ist als der Venta-Neb-Vernebler, der einen Inhalt von 2 ml Lösung je Gabe benötigt [17]. Für die Vernebler-Alternative Breelib ist kein Preis in der Lauer-Taxe hinterlegt. Der pU berechnet die Kosten für den Verbrauch von Iloprost mit dem ausgewählten Vernebler korrekt gemäß Fachinformation [17] mit 1 Ampulle mit 1 ml (10 µg Iloprost) pro Einzelinhalation.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sotatercept geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Macitentan, Iloprost, Selexipag und Riociguat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2024 wieder.

Für Bosentan berechnet der pU den Herstellerrabatt nicht auf Basis des Festbetrags. Zudem stehen für Bosentan wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung (120 statt 56 Filmtabletten).

Der pU stellt sowohl für Sildenafil als auch für Tadalafil jeweils die wirtschaftlichste und die laut pU zweckmäßigste Packungsgröße dar. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten werden vom pU ausschließlich die Kosten der zweckmäßigsten Variante (Sildenafil 300er-Packung, Tadalafil 112er-Packung) zugrunde gelegt. Im Fall von Tadalafil gibt es mit der 120er-Packung eine noch zweckmäßigere Alternative. Bei Verwendung der wirtschaftlicheren

Packungsgrößen ergeben sich im Fall von Sildenafil und Tadalafil deutlich niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

Zudem veranschlagt der pU für Ambrisentan, Sildenafil und Tadalafil keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des jeweiligen Festbetrags berechnet wurde.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Sotatercept geringfügige Kosten für zusätzliche Leistungen, obwohl diese in den Folgejahren nicht zwingend erforderlich sind.

Der pU gibt korrekt an, dass für Ambrisentan, Macitentan, Sildenafil, Tadalafil, Selexipag und Riociguat keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für eine Untersuchung der Leber-Aminotransferase-Werte für Bosentan, die sich aus der Fachinformation ergeben [14].

Für Iloprost gibt der pU für die Folgejahre Kosten für die Verbrauchsmaterialien des I-Neb-Verneblers an. Mit Verweis auf die Gebrauchsanweisung veranschlagt er Kosten für 2 I-Neb-Mundstücke und 2 I-Neb-Medikamentenkammern je Folgejahr [19]. Die Kosten entsprechen den Angaben in der Lauer-Taxe.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Sotatercept Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 172 384,02 € bis 172 385,02 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und teilweise Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese sind für Macitentan, Iloprost, Selexipag und Riociguat plausibel.

Für Ambrisentan, Sildenafil und Tadalafil sind die Jahrestherapiekosten überschätzt, da kein Herstellerrabatt auf Festbetragsbasis zugrunde gelegt wurde.

Für Bosentan sind die Arzneimittelkosten überschätzt, da eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Packungsgröße verfügbar ist. Es fallen geringfügige Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Sotatercept (in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO- Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	172 383,02	1–2	0	172 384,02– 172 385,02	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Sotatercept sind in der Größenordnung plausibel. Der pU stellt im Rahmen der zu bewertenden Therapie lediglich Angaben zu den Kosten von Sotatercept dar, obwohl gemäß Fachinformation Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH eingesetzt wird.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Auswahl folgender Therapien^b						
Ambrisentan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO- Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	18 281,33– 19 056,59	0	0	18 281,33– 19 056,59	Die Jahrestherapiekosten sind überschätzt, da kein Herstellerrabatt auf Festbetragsbasis zugrunde gelegt wurde.
Sildenafil		6726,22	0	0	6726,22	
Tadalafil		4785,35	0	0	4785,35	
Bosentan		18 191,34	0	0	18 191,34	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Es können geringfügige Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
Macitentan		19 115,54	0	0	19 115,54	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Iloprost		42 073,81– 63 110,72	400,00	0	42 473,81– 63 510,72	
Selexipag		32 341,09– 38 099,31	0	0	32 341,09– 38 099,31	
Riociguat		19 004,02– 19 510,42	0	0	19 004,02– 19 510,42	
<p>a. Angaben des pU b. Der G-BA weist darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel Kombinationstherapien zum Einsatz kommen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU erfolgt die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit PAH in Deutschland überwiegend ambulant. Dementsprechend geht er auch von einer primär ambulanten Anwendung von Sotatercept aus.

Weiterhin beschreibt der pU als Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Sotatercept [1] eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie eine konstante Thrombozytenzahl $< 50,0 * 10^9/l$ vor Beginn der Behandlung.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Merck, Sharp und Dohme. Fachinformation Winrevair (Sotatercept) 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand der Information: August 2024.
2. MSD Sharp & Dohme. Riociguat (Adempas); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 10.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/531/#dossier>.
3. Bayer Vital. Riociguat (Adempas); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/110/#tab/dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Riociguat (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-31_riociguat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Riociguat – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g14-02_riociguat_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH) [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4445/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_BAnz.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Macitentan – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g14-01_macitentan_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.

9. Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol* 2016; 203: 612-613.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.001>.
10. Heumann Pharma. Fachinformation Tadalafil Heumann 20 mg Filmtabletten; Stand der Information: November 2023.
11. Janssen-Cilag International. Fachinformation Opsumit (Macitentan) 10 mg Filmtabletten; Stand der Information: Dezember 2022.
12. Janssen-Cilag International. Fachinformation Uptravi (Selexipag) 200/400/600/800/1.000/1.200/1.400/1.600 Mikrogramm Filmtabletten; Stand der Information: März 2024.
13. Mylan Pharmaceuticals. Fachinformation Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten; Stand der Information: April 2022.
14. Pharmascience International. Fachinformation Bosentan Pharmascience 62,5 mg Filmtabletten; Stand der Information: März 2024.
15. Ratiopharm. Fachinformation Sildenafil ratiopharm PAH 20 mg Filmtabletten; Stand der Information: Oktober 2022.
16. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation Adempas (Riociguat) 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten; Stand der Information: Mai 2023.
17. Zentiva Pharma. Fachinformation Iloprost Zentiva 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler; Stand der Information: Dezember 2022.
18. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 04.11.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
19. Philips Respironics. I-neb AAD System; Gebrauchsanleitung. 2012. URL: https://eu-data.manualslib.com/pdf/de/pdf2/10/962/96164-philips/respironics_ineb_aad_system.pdf?89636bdaa3069b079b606486eeb1deff.