

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):
Sotatercept (Pulmonale arterielle Hypertonie)

Vom 6. März 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	28
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	40
B.	Bewertungsverfahren.....	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung	41
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
2.2	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	43
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51
5.1	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	51
5.2	Stellungnahme: Johnson & Johnson	126

5.3	Stellungnahme: AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH	131
5.4	Stellungnahme: Ferrer Deutschland	141
5.5	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	146
5.6	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) (federf. Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Dr. Daniel Dumitrescu), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP) (PD Dr. Tobias Lange, Prof. Dr. Marius M. Hoeper)	151
5.7	Stellungnahme: Chiesi GmbH.....	176
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	184
D.	Anlagen	189
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	189
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	207

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sotatercept am 15. September 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. September 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der Wirkstoff Sotatercept (Winrevair) wurde am 22. August 2024 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000

des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) von der europäischen Kommission (EC) zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug-Status für Sotatercept eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sotatercept nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sotatercept (Winrevair) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. März 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- o Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- o Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- o Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil)
- o Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)
- o Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

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

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben dem zu bewertenden Aktivin-Signalweg-Inhibitor Sotatercept sind im Anwendungsgebiet Wirkstoffe der folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:
- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
 - Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
 - Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil)
 - Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)
 - Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat)

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption ist eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation in diesem Anwendungsgebiet zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich erbringbar.

Darüber hinaus kommen als nicht-medikamentöse Therapieoptionen bei der pulmonalen arteriellen Hypertonie grundsätzlich physiotherapeutische Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) in Frage.

- zu 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der PAH der WHO- FK II bis III vor:

- Selexipag (Beschluss vom 15. Dezember 2016),
- Macitentan (Beschluss vom 6. April 2017),
- Riociguat (Beschluss vom 3. September 2020; Beschluss vom 21. Dezember 2023).

In diesen Beschlüssen zur Nutzenbewertung wurde kein Zusatznutzen für die jeweils bewerteten Arzneimittel festgestellt.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Anhand der verfügbaren Evidenz lässt sich für die angestrebte Behandlungssituation keine Standardtherapie definieren. Vielmehr sollen die Patientinnen und Patienten abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell behandelt werden. Zur Behandlung der PAH sind verschiedene medikamentöse Behandlungsoptionen zugelassen. Die individuelle Therapieentscheidung wird dabei insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes getroffen. Sofern angezeigt, können die Behandlungsoptionen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, einen Wirkstoffwechsel oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe umfassen.

Den Empfehlungen der Leitlinie² ist 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 Personen mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Personen, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen.

Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der genannten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist. Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen.

Des Weiteren 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-RL (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 Personen ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen im Sinne der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können.

Weiterhin wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet nicht für eine Lungentransplantation oder Herz-Lungen-Transplantation in Frage kommen.

In der Gesamtschau erachtet es der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als angemessen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil), selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) sowie Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat) zu bestimmen.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zwischen den verschiedenen Therapieoptionen auswählen können. Die Therapieentscheidung erfolgt dabei für jede Person

² Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults, Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report, CHEST 2019; 155(3):565-586; <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030>

individuell; im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien und des jeweiligen Gesundheitszustandes. Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen sind dabei zu berücksichtigen.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dem aktuellen Stellenwert der parenteralen Prostazyklin-Analoga in der Versorgung Rechnung getragen. Diese waren bislang nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften werden die parenteralen Prostazylin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil mittlerweile regelhaft in der klinischen Praxis zur Behandlung von PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO-Funktionsklasse III eingesetzt. Auch auf Basis der oben genannten Leitlinie lassen sich Therapieempfehlungen für diese Wirkstoffe ableiten.

Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Wirkstoffe Epoprostenol und Treprostinil in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen und diese somit an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklasse II bis III liegt für Sotatercept ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie vor. In die Studie STELLAR wurden insgesamt 323 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 82 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklasse II oder III eingeschlossen. Im Rahmen der Studie wurden Personen mit idiopathischer PAH, hereditärer PAH, Medikamenten- / Toxin-induzierter PAH, mit Bindegewbserkrankung assoziierter PAH sowie mit einfachen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts assoziierter PAH untersucht.

Die Studienteilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Sotatercept (N = 163) und Placebo (N = 160) randomisiert. In beiden Studienarmen wurde die Studienmedikation in Kombination mit einer PAH-Hintergrundtherapie verabreicht. Diese Hintergrundtherapie umfasste Mono- oder Kombinationstherapien aus Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren, Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase, Prostazyklin-Analoga und / oder selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten. Im Rahmen der Hintergrundtherapie wurden etwa 40 % Prozent der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen mit einer intravenösen Prostazyklin-Therapie behandelt.

Die Hintergrundtherapie musste seit mindestens 90 Tagen vor dem Screening in stabiler Dosis gegeben worden sein und sollte während der Studie stabil fortgeführt werden. Dabei musste für alle PAH-Therapieoptionen das für jeden Studienteilnehmenden spezifische Dosisziel zu Studieneinschluss bereits erreicht sein. Sofern im Studienverlauf klinische Verschlechterungen auftraten, die eine Notfalltherapie mit zugelassenen PAH-Therapieoptionen oder eine Erhöhung der Prostazyklin-Infusion um mindestens 10 % erforderten, wurde die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen. Während Dosisanpassungen oraler Diuretika im Studienverlauf möglich waren, waren die Hinzunahme eines Diuretikums oder der Wechsel von einem oralen auf ein parenterales Diuretikum nicht erlaubt.

Zusätzlich waren die Einnahme von Begleitmedikation für chronische Begleiterkrankungen sowie die Weiterführung physiotherapeutischer Rehabilitationsmaßnahmen möglich. Der Neustart physiotherapeutischer Maßnahmen war ab 90 Tagen vor Studienbeginn und während der Studie nicht erlaubt.

Das Design der Studie umfasste zwei aufeinanderfolgende Behandlungsphasen. An die 24-wöchige primäre Behandlungsphase schloss sich eine bis zu 72-wöchige ebenfalls verblindete Langzeitbehandlungsphase unter Fortführung der initial zugewiesenen Studienmedikation an. Nach Abschluss der kontrollierten Behandlungsphasen oder bei klinischer Verschlechterung konnten alle Studienteilnehmenden im Rahmen der unkontrollierten Extensionsstudie SOTERIA eine Behandlung mit Sotatercept erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war die Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke zu Woche 24. Des Weiteren wurden Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erfasst. Subgruppenanalysen wurden nach Alter, Geschlecht und WHO-Funktionsklasse für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtmortalität vorgelegt. Für den Endpunkt Gesamtmortalität waren Interaktionstests aufgrund einer Fallzahl Unterhalb des Schwellenwertes von 10 Ereignissen nicht möglich.

Als Teil des Randomisierungsprozesses wurde neben der Stratifizierung nach der WHO-FK zu Studienbeginn (Klasse II vs. III) auch eine Stratifizierung nach Art der PAH-Hintergrundtherapie (Mono/Zweifachtherapie vs. Dreifachtherapie) vorgenommen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergab sich zum Ende der Studie STELLAR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der Gehfähigkeit (6MWT), der kardiopulmonalen und kardiovaskulären Symptomatik (PAH-SYMPACT), der Dyspnoe (Borg CR10 Skala) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) dargestellt.

Gehfähigkeit – mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Die Gehfähigkeit bzw. körperliche Belastbarkeit wurde mittels des 6-Minuten-Gehtests erhoben. Zu Studienwoche 24 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der mediane Unterschied zu Woche 24 berechnet als Hodges-Lehmann Location Shift betrug 40,4 m.

Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal WHO-Funktionsklasse vor. Für PAH-Patientinnen und -Patienten mit der WHO-Funktionsklasse II ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sotatercept gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit anderen PAH-Therapien. Die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls lag jedoch bei lediglich 6,7 m. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit ausreichender Sicherheit abgeschätzt werden, inwiefern der Effekt klinische Relevanz aufweist.

Für Personen der WHO-Funktionsklasse III ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls hier bei 40,5 m lag, wird dieser Effekt als klinisch relevant eingeschätzt.

Für die Nutzenbewertung wird das Ergebnis in der Gesamtpopulation der Studie STELLAR herangezogen. Das Ausmaß der Verbesserung des 6-Minuten-Gehstrecke wird als gering bewertet.

Symptomatik – mittels Pulmonary Arterial Hypertension – Symptoms and Impact-Fragebogens (PAH-SYMPACT) – Kardiopulmonale und kardiovaskuläre Symptome

Die Krankheitssymptomatik wurde mit Hilfe des Pulmonary Arterial Hypertension – Symptoms and Impact-Fragebogens zu Studienwoche 24 erhoben. Für den Endpunkt kardiopulmonale Symptome konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Demgegenüber zeigte sich bei dem Endpunkt kardiovaskuläre Symptome ein statistisch signifikanter Vorteil von Sotatercept im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit anderen PAH-Therapien.

Dyspnoe – mittels Borg 10 Point Category Ratio Scale (Borg CR10 Skala)

Die Dyspnoe wurde über die CR10 Skala nach Borg zu Woche 24 erfasst. Für den Endpunkt konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Gesundheitszustand – mittels visueller Analogskala des Fragebogens EQ-5D (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mit der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Zu Studienwoche 24 zeigte sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sotatercept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Gesamtpopulation.

Jedoch konnte für den Endpunkt Gesundheitszustand eine Effektmodifikation durch das Merkmal WHO-Funktionsklasse beobachtet werden. Für Personen mit PAH der WHO-Funktionsklasse II wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Sotatercept gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit anderen PAH-Therapien beobachtet. Demgegenüber

zeigte sich bei PAH-Patientinnen und -Patienten mit der WHO-Funktionsklasse III kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit liegt bei dem Endpunkt Gesundheitszustand für Personen mit PAH der WHO-Funktionsklasse II ein Vorteil von Sotatercept gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit anderen PAH-Therapien vor.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – mittels PAH-SYMPACT – körperliche Beeinträchtigungen und kognitive / emotionale Beeinträchtigungen

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der PAH-SYMPACT-Domänen körperliche Beeinträchtigungen und kognitive / emotionale Beeinträchtigungen erhoben. In beiden Domänen konnte zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.

Nebenwirkungen

SUEs

In der Studie STELLAR ergab sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Auswertung des Endpunktes SUEs.

Abbruch wegen UEs

Die Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UEs zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sotatercept und Placebo jeweils in Kombination mit anderen PAH-Therapien.

Spezifische UEs – Augenerkrankungen (UEs) und Nasenbluten (UEs)

Im Detail zeigten sich für die Endpunkte Augenerkrankungen (UEs) und Nasenbluten (UEs) jeweils statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Sotatercept.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie STELLAR (jeweils zusätzlich zu anderen PAH-Therapien) vor. Grundsätzlich wird für die vorliegende Nutzenbewertung der gesamte Beobachtungszeitraum bis zum Studienende herangezogen. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen jedoch aufgrund fehlender Erhebungen nach Woche 24 oder geringer Rücklaufquoten zu späteren Erhebungszeitpunkten lediglich Auswertungen zu Woche 24 vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich zum Ende der Studie STELLAR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität ergab sich zu Studienwoche 24 bei dem Endpunkt Gehfähigkeit (erhoben mittels 6MWT) ein statistisch signifikanter Vorteil für Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die erreichte Verbesserung der Gehfähigkeit um 40,4 m wird im Ausmaß als gering eingestuft.

In dem Endpunkt Symptomatik konnte in der PAH-SYMPACT-Domäne der kardiovaskulären Symptome ein statistisch signifikanter Vorteil für Sotatercept im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit anderen PAH-Therapien beobachtet werden, der in seinem Ausmaß ebenfalls als gering eingeschätzt wird. In der Domäne der kardiopulmonalen Symptome sowie bei dem mittels CR10 Skala nach Borg erhobenen Endpunkt Dyspnoe zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem mittels EQ-5D VAS erhobenen Endpunkt Gesundheitszustand ergaben sich in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede. Hier wurde jedoch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Funktionsklasse II ein statistisch signifikanter Vorteil von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels der PAH-SYMPACT-Domänen körperliche Beeinträchtigungen und kognitive / emotionale Beeinträchtigungen) wurden für Sotatercept im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit anderen PAH-Therapien keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergaben sich zu Studienende weder bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen noch bei Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Im Detail zeigten sich in den spezifischen unerwünschten Ereignissen Augenerkrankungen und Nasenbluten statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Sotatercept im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit anderen PAH-Therapien.

In der Gesamtschau ergeben sich somit in der Endpunktkategorie Morbidität statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei der Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Insgesamt werden die positiven Effekte von Sotatercept im Ausmaß als gering eingestuft.

Im Ergebnis stellt der G-BA somit für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien zur Behandlung erwachsener Personen mit pulmonaler arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklasse II bis III einen geringen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der STELLAR, einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie.

Neben dem endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird auch das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gehfähigkeit und Dyspnoe als niedrig eingestuft. Unvollständige Beobachtungen, die potentiell aus informativen Gründen resultieren, führen auf Ebene der Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs sowie der spezifischen UEs Augenerkrankungen und Nasenbluten zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten bleibt beispielsweise unklar, wie viele Studienteilnehmende zu welchem Zeitpunkt aufgrund einer klinischen Verschlechterung in die Extensionsstudie SOTERIA wechselten. Das Verzerrungspotential der patientenberichteten Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ebenfalls als hoch eingeschätzt. Die Gründe dafür liegen in einem hohen Anteil an Studienteilnehmenden, der nicht in die Auswertung der Ergebnisse einging. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich trotz eines niedrigen Verzerrungspotentials aufgrund von unklaren Abgrenzungen zum Endpunkt Therapieabbruch aus anderen Gründen eine eingeschränkte Aussagesicherheit.

Unsicherheiten hinsichtlich der Gültigkeit der Ergebnisse für die Gesamtpopulation resultieren darüber hinaus aus der beschriebenen Effektmodifikation durch das Merkmal WHO-Funktionsklasse, die sich bei den Endpunkten Gehfähigkeit und Gesundheitszustand zeigte.

Auch hinsichtlich der optimalen Einstellung der PAH-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn bestehen einige Unklarheiten. Zum einen ist nicht bekannt, inwieweit den Patientinnen und Patienten physiotherapeutische Maßnahmen (z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) in ausreichendem Maße zur Verfügung standen. Überdies wäre bei 4,9 % der Personen im Interventionsarm sowie bei 9,4 % der Teilnehmenden im Vergleichsarm zu Studienbeginn eine zusätzliche medikamentöse Therapie grundsätzlich in Frage gekommen. Darüber hinaus konnte die zulassungsforme Anwendung der PAH-Hintergrundtherapien nicht vollständig überprüft werden, da nur begrenzte Informationen zur eingesetzten Dosierung vorlagen. Somit bestehen insgesamt Unsicherheiten dahingehend, ob die individualisierte Therapie für alle Studienteilnehmenden im Vergleichsarm sachgerecht umgesetzt wurde.

In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Winrevair mit dem Wirkstoff Sotatercept. Sotatercept ist in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie zugelassen zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie bei Erwachsenen mit der WHO-Funktionsklasse II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil), selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) und Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept wurde die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie STELLAR (jeweils in Kombination mit anderen PAH-Therapien) vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich zum Ende der Studie STELLAR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität zeigten sich bei den Endpunkten Gehfähigkeit und kardiovaskuläre Symptome in der Gesamtpopulation Vorteile für Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei dem Endpunkt Gesundheitszustand wurde hingegen nur für Personen der WHO-Funktionsklasse II ein Vorteil für Sotatercept festgestellt. Die Auswertungen zu dem Endpunkt Dyspnoe ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Im Detail ergeben sich negative Effekte für die spezifischen UE Augenerkrankungen und Nasenbluten.

Den Vorteilen in der Kategorie Morbidität stehen keine für die Nutzenbewertung relevanten Nachteile aus anderen Endpunktkategorien gegenüber. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Ausmaß insgesamt als gering eingestuft.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft. Neben einem hohen Verzerrungspotential auf Ebene einiger Endpunkte verbleiben auch hinsichtlich der sachgerechten Umsetzung der individualisierten Begleittherapie im Vergleichsarm und hinsichtlich der gezeigten Effektmodifikation Unsicherheiten.

Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier unter Berücksichtigung der zu Riociguat getroffenen Beschlüsse (3. September 2020 und 16. Oktober 2014) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III“ stützen.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben mit Unsicherheiten versehen sind, da seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine aktuellen Daten zur Prävalenz vorgelegt wurden. Da bei der vorliegenden Erkrankung insgesamt von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist, kann angenommen werden, dass sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet nicht grundlegend verändert hat. Auch aus Gründen der Konsistenz zu den vorausgegangenen Beschlüssen wird die angegebene Spanne als sachgerecht erachtet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Winrevair (Wirkstoff: Sotatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/winrevair-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sotatercept sollte nur durch in der Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Prostazyklin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil werden als Langzeit-Dauerinfusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht. Eine Darstellung der Therapiekosten ist aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Dosierungen nicht möglich.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien				
Sotatercept	Kontinuierlich, alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten				
Ambrisentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Bosentan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Macitentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren				
Sildenafil	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Tadalafil	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prostazyklin-Analoga				
Iloprost	kontinuierlich, 6 - 9 x täglich	365,0	1	365,0
Epoprostenol	patientenindividuell verschieden			
Treprostinil	patientenindividuell verschieden			
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten				
Selexipag	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Stimulator der löslichen Guanylatyclase				
Riociguat	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten				
Ambrisentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Bosentan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Macitentan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren				
Sildenafil	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Tadalafil	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prostazyklin-Analoga				
Iloprost	kontinuierlich, 6 - 9 x täglich	365,0	1	365,0
Epoprostenol	patientenindividuell verschieden			
Treprostinil	patientenindividuell verschieden			
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten				
Selexipag	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Stimulator der löslichen Guanylatyclase				
Riociguat	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht ab 18 Jahren: 77,7 kg).

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien					
Sotatercept	0,7 mg / kg KG = 54,39 mg bei 77,7 kg KG	54 mg	1 x 60 mg	17,4	17,4 x 60 mg
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten					
Ambrisentan	5 mg – 10 mg	5 mg – 10 mg	1 x 5 mg – 1 x 10 mg	365,0	365 x 5 mg – 365 x 10 mg
Bosentan	125 mg	250 mg	2 x 125 mg	365,0	730 x 125 mg
Macitentan	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren					
Sildenafil	20 mg	60 mg	3 x 20 mg	365,0	1 095 x 20 mg
Tadalafil	40 mg	40 mg	2 x 20 mg	365,0	730 x 20 mg
Prostazyklin-Analoga					
Iloprost	5 µg	30 – 45 µg	6 x 10 µg – 9 x 10 µg	365,0	2 190 x 10 µg – 3 285 x 10 µg
Epoprostenol	patientenindividuell verschieden				
Treprostinil	patientenindividuell verschieden				
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten					
Selexipag	200 µg – 1 600 µg	400 µg – 3 200 µg	2 x 200 µg – 2 x 1 600 µg	365,0	730 x 200 µg – 730 x 1 600 µg

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Stimulator der löslichen Guanylatyclase					
Riociguat	1 mg – 2,5 mg	3 mg – 7,5 mg	3 x 1 mg – 3 x 2,5 mg	365,0	1 095 x 1 mg – 1 095 x 2,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten					
Ambrisentan	5 mg – 10 mg	5 mg – 10 mg	1 x 5 mg – 1 x 10 mg	365,0	365 x 5 mg – 365 x 10 mg
Bosentan	125 mg	250 mg	2 x 125 mg	365,0	730 x 125 mg
Macitentan	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren					
Sildenafil	20 mg	60 mg	3 x 20 mg	365,0	1 095 x 20 mg
Tadalafil	40 mg	40 mg	2 x 20 mg	365,0	730 x 20 mg
Prostazyklin-Analoga					
Iloprost	5 µg	30 – 45 µg	6 x 10 µg – 9 x 10 µg	365,0	2 190 x 10 µg – 3 285 x 10 µg
Epoprostenol	patientenindividuell verschieden				
Treprostinil	patientenindividuell verschieden				
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten					
Selexipag	200 µg – 1 600 µg	400 µg – 3 200 µg	2 x 200 µg – 2 x 1 600 µg	365,0	730 x 200 µg – 730 x 1 600 µg
Stimulator der löslichen Guanylatyclase					
Riociguat	1 mg – 2,5 mg	3 mg – 7,5 mg	3 x 1 mg – 3 x 2,5 mg	365,0	1 095 x 1 mg – 1 095 x 2,5 mg

Kosten:

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

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sotatercept 60 mg	1 PLI	10 505,76 €	1,77 €	596,69 €	9 907,30 €
Ambrisentan 5 mg ⁴	60 FTA	3 007,15 €	1,77 €	240,64 €	2 764,74 €
Ambrisentan 10 mg ⁴	60 FTA	3 134,59 €	1,77 €	251,04 €	2 881,78 €
Bosentan 125 mg ⁴	120 FTA	3 134,59 €	1,77 €	251,04 €	2 881,78 €
Epoprostenol 0,5 mg	1 PIF	143,49 €	1,77 €	16,72 €	125,00 €
Epoprostenol 1,5 mg	1 PIF	231,19 €	1,77 €	27,82 €	201,60 €
Iloprost 10 µg	168 LOV	3 392,84 €	1,77 €	163,26 €	3 227,81 €
Macitentan 10 mg ⁴	30 FTA	1 573,14 €	1,77 €	0,00 €	1 571,37 €
Riociguat 1 mg	84 FTA	1 498,69 €	1,77 €	0,00 €	1 496,92 €
Riociguat 2,5 mg	294 FTA	5 104,45 €	1,77 €	0,00 €	5 102,68 €
Selexipag 200 µg	140 FTA	6 204,40 €	1,77 €	0,00 €	6 202,63 €
Selexipag 1600 µg	60 FTA	3 133,45 €	1,77 €	0,00 €	3 131,68 €
Sildenafil 20 mg ⁴	30 FTA	72,23 €	1,77 €	4,82 €	65,64 €
Tadalafil 20 mg ⁴	12 FTA	37,84 €	1,77 €	2,10 €	33,97 €
Treprostinil 10 mg	1 INF	2 103,90 €	1,77 €	267,12 €	1 835,01 €
Treprostinil 200 mg	1 INF	15 555,41 €	1,77 €	758,64 €	14 795,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ambrisentan 5 mg	60 FTA	3 007,15 €	1,77 €	240,64 €	2 764,74 €
Ambrisentan 10 mg ⁴	60 FTA	3 134,59 €	1,77 €	251,04 €	2 881,78 €
Bosentan 125 mg ⁴	120 FTA	3 134,59 €	1,77 €	251,04 €	2 881,78 €
Epoprostenol 0,5 mg	1 PIF	143,49 €	1,77 €	16,72 €	125,00 €
Epoprostenol 1,5 mg	1 PIF	231,19 €	1,77 €	27,82 €	201,60 €
Iloprost 10 µg	168 LOV	3 392,84 €	1,77 €	163,26 €	3 227,81 €
Macitentan 10 mg ⁴	30 FTA	1 573,14 €	1,77 €	0,00 €	1 571,37 €
Riociguat 1 mg	84 FTA	1 585,68 €	1,77 €	87,27 €	1 496,64 €
Riociguat 2,5 mg	294 FTA	5 405,72 €	1,77 €	305,43 €	5 098,52 €
Selexipag 200 µg	140 FTA	6 204,40 €	1,77 €	0,00 €	6 202,63 €
Selexipag 1600 µg	60 FTA	3 133,45 €	1,77 €	0,00 €	3 131,68 €
Sildenafil 20 mg ⁴	30 FTA	72,23 €	1,77 €	4,82 €	65,64 €
Tadalafil 20 mg ⁴	12 FTA	37,84 €	1,77 €	2,10 €	33,97 €
Treprostinil 10 mg	1 INF	2 103,90 €	1,77 €	267,12 €	1 835,01 €
Treprostinil 200 mg	1 INF	15 555,41 €	1,77 €	758,64 €	14 795,00 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; INF = Infusionslösung; LOV = Lösung für einen Vernebler; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Für die Anwendung von Iloprost ist gemäß Fachinformation ein Inhalator notwendig. In der Fachinformation werden unter anderem folgende Optionen für die 10 µg/ml-Ampullen aufgeführt: Breelib sowie das I-Neb-AAD-System. Breelib und das I-Neb-AAD-System sind in der Lauer-Taxe gelistet, allerdings ist ausschließlich für das I-Neb-AAD-System eine Preisinformation verfügbar, so dass dieser Inhalator hier exemplarisch aufgeführt wird. Der Inhalator zum Preis von 3 500 Euro wird einmalig zum Verbleib beim Patienten berechnet. Die Vertragspreise der jeweiligen Kassen können hiervon abweichen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer

Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende

Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um andere Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformationen zu

- Sotatercept (Winrevair); Winrevair® 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: August 2024
- Selexipag (Uptravi); Uptravi® 100/200/400/600/800/1 000/1 200/1 400/1 600 Mikrogramm Filmtabletten; Stand: März 2024

Ergänzung der Anlage Xlla der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage Xlla der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 13. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sotatercept beim G-BA eingereicht.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. September 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Bewertungsverfahren bestimmt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sotatercept beauftragt. Die für das

Bewertungsverfahren bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dem IQWiG in Ergänzung zum Schreiben vom 17. September 2024 am 24. September 2024 übermittelt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Januar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 28. Januar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. Februar 2025 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Februar 2025 19. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Sotatercept (Pulmonale arterielle Hypertonie)

Vom 6. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. März 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 03.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Sotatercept

Beschluss vom: 6. März 2025

In Kraft getreten am: 6. März 2025

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2024):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. März 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil)
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) und
- Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteile bei den Endpunkten Gehfähigkeit und kardiovaskuläre Symptomatik. Vorteil bei dem Endpunkt Gesundheitszustand für Personen der WHO-Funktionsklasse II.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Augenerkrankungen und Nasenbluten.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie STELLAR: RCT über 24 Wochen; Sotatercept versus Placebo (jeweils zusätzlich zu einer PAH-Hintergrundtherapie)

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-96) und dem Addendum (A25-14), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie		Placebo + PAH-Hintergrundtherapie		Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie vs. Placebo + PAH-Hintergrundtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtmortalität^b	163	2 (1,2)	160	7 (4,4)	0,28 [0,06; 1,33]; 0,097 ^c

Morbidität

Endpunkt	Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie		Placebo + PAH-Hintergrundtherapie		Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie vs. Placebo + PAH-Hintergrundtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik (PAH-SYMPACT – Verbesserung zu Woche 24^d)					
kardiopulmonale Symptome	115	47 (40,9)	117	35 (29,9)	1,35 [0,95; 1,93]; 0,095
kardiovaskuläre Symptome	115	49 (42,6)	117	34 (29,1)	1,48 [1,04; 2,11]; 0,030
Dyspnoe					
Borg CR10 Skala – Verbesserung zu Woche 24 ^e	160	38 (23,8)	159	37 (23,3)	1,02 [0,69; 1,51]; 0,918
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 24 ^f	124	29 (23,4)	126	20 (15,9)	1,49 [0,89; 2,49]; 0,131
<i>Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere</i>					
WHO-FK II	65	16 (24,6)	65	5 (7,7)	3,20 [1,24; 8,26] ^g ; 0,016
WHO-FK III	59	13 (22,0)	61	15 (24,6)	0,91 [0,48; 1,73] ^g ; 0,764
Gesamt					Interaktion: 0,026 ^h

Endpunkt	Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie			Placebo + PAH-Hintergrundtherapie			Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie vs. Placebo + PAH-Hintergrundtherapie
	N ⁱ	Werte Studienbeginn [m] Median (Q1; Q3)	Mediane Änderung zu Woche 24 [m] MW (Min; Max) ^j	N ⁱ	Werte Studienbeginn [m] Median (Q1; Q3)	Mediane Änderung zu Woche 24 [m] MW (Min; Max) ^j	Hodges-Lehmann Location Shift [95 % KI]; p-Wert
Gehfähigkeit							
6-Minuten-Gehtest (6MWT) zu Woche 24	163	417,0 (348,0; 464,5)	34,3 (33,0; 35,5)	160	427,1 (365,0; 465,0)	1,0 (-1,0; 3,5)	40,40 [27,28; 53,53]; < 0,001
<i>Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere</i>							
WHO-FK II	79	k. A.	k. A.	78	k. A.	k. A.	21,6 [6,67; 36,60]; k. A.
WHO-FK III	84	k. A.	k. A.	82	k. A.	k. A.	60,9 [40,46; 81,35]; k. A.
Gesamt							Interaktion: 0,002 ^k

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie		Placebo + PAH-Hintergrundtherapie		Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie vs. Placebo + PAH-Hintergrundtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
PAH-SYMPACT – Verbesserung zu Woche 24 ^e					
körperliche Beeinträchtigungen	117	39 (33,3)	123	31 (25,2)	1,31 [0,87; 1,96]; 0,193
kognitive / emotionale Beeinträchtigung	117	30 (25,6)	123	30 (24,4)	1,04 [0,67; 1,60]; 0,866

Nebenwirkungen

Endpunkt	Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie		Placebo + PAH-Hintergrundtherapie		Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie vs. Placebo + PAH-Hintergrundtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (<i>ergänzend dargestellt</i>)	163	151 (92,6)	160	149 (93,1)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	163	40 (24,5)	160	47 (29,4)	0,84 [0,58; 1,20] 0,529 ^c
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	163	6 (3,7)	160	11 (6,7)	0,54 [0,20; 1,41]; 0,246 ^c
Augenerkrankungen (SOC, UEs) ⁱ	163	21 (12,9)	160	7 (4,4)	2,94 [1,29; 6,73]; 0,007 ^c
Nasenbluten (PT, UEs)	163	36 (22,1)	160	3 (1,9)	11,78 [3,70; 37,48]; < 0,001 ^c

a. Wenn nichts anderes angegeben: Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach WHO-Funktionsklasse (Klasse II vs. III) und PAH-Hintergrundtherapie (Mono/Doppel- vs. Dreifachtherapie); p-Wert des Wald-Tests

b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs über den gesamten Studienzeitraum.

c. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach *Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1)*)

d. Eine Abnahme um $\geq 0,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 4).

e. Eine Abnahme um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).

f. Eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

g. RR: Mantel-Haenszel-Schätzung, stratifiziert nach WHO-Funktionsklasse (Klasse II vs. III) und PAH-Hintergrundtherapie (Mono / Doppel- vs. Dreifachtherapie); p-Wert: Wald-Test

h. p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests, basierend auf einem (laut pharmazeutischem Unternehmer) linearen Modell mit den Kovariaten Behandlung und Subgruppe sowie der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe, welches stratifiziert ist nach WHO-Funktionsklasse (Klasse II vs. III) und PAH-Hintergrundtherapie (Mono/Doppel- vs. Dreifachtherapie)

i. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und zu Woche 24) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

j. Mittelwert, Minimum und Maximum der medianen Änderungen zu Woche 24, die sich aus den durch die multiple Imputation erzeugten Imputationsdatensätzen ergeben

Endpunkt	Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie		Placebo + PAH-Hintergrundtherapie		Sotatercept + PAH-Hintergrundtherapie vs. Placebo + PAH-Hintergrundtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

k. p-Wert des Cochran's Q-Tests

l. häufige aufgetretene Ereignisse im Interventions- vs. Kontrollarm waren verschwommenes Sehen (4 vs. 0) und Katarakt (4 vs. 0)

Verwendete Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CR10: 10 Punkte Category Ratio Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; m: Meter; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; PT: bevorzugter Begriff; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WHO: Weltgesundheitsorganisation; WHO-FK: WHO-Funktionsklasse

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

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

circa 580 - 7 850 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Winrevair (Wirkstoff: Sotatercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/winrevair-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sotatercept sollte nur durch in der Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sotatercept	172 387,02 €
Sotatercept in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	16 818,84 € – 19 118,34 €
Gesamt:	189 205,86 € – 191 505,36 €
Sotatercept in Kombination mit einem Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor (PDE5i)	
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	2 066,51 € – 2 395,86 €
Gesamt:	174 453,53 € – 174 782,88 €
Sotatercept in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und einem Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor (PDE5i)	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	16 818,84 € – 19 118,34 €
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	2 066,51 € – 2 395,86 €
Gesamt:	191 272,37 € – 193 901,22 €
Sotatercept in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), einem Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor (PDE5i) und Prostazyklin-Analoga	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	16 818,84 € – 19 118,34 €
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	2 066,51 € – 2 395,86 €
Iloprost ⁶ zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr)	42 076,81 € – 63 115,21 € 3 500 €
Gesamt: zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr)	233 349,18 € – 257 016,43 € 3 500 €
Sotatercept in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), einem Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor (PDE5i) und einem selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	16 818,84 € – 19 118,34 €
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	2 066,51 € – 2 395,86 €
Selexipag	32 342,29 € - 38 102,11 €

⁶ Epoprostenol und Treprostinil werden patientenindividuell unterschiedlich dosiert; die Jahrestherapiekosten dieser Wirkstoffe können nicht pauschal beziffert werden. Aus diesem Grund werden bei der Berechnung der Gesamtkosten der Kombinationstherapie nur die Kosten des Wirkstoffs Iloprost als Vertreter der Prostazyklin-Analoga berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt:	223 614,66 € – 232 003,33 €
Sotatercept in Kombination mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclyase	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	16 818,84 € – 19 118,34 €
Riociguat	18 989,39 € – 19 509,77 €
Gesamt:	208 195,25 € – 211 015,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ggf. als Monotherapie	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	
Ambrisentan	16 818,84 € – 17 530,83 €
Bosentan	17 530,83 €
Macitentan	19 118,34 €
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	
Sildenafil	2 395,86 €
Tadalafil	2 066,51 €
Prostazyklin-Analoga	
Iloprost zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr)	42 076,81 € – 63 115,21 € 3 500 €
Epoprostenol	patientenindividuell verschieden
Treprostinil	patientenindividuell verschieden
Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten	
Selexipag	32 342,29 € – 38 102,11 €
Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclyase	
Riociguat	18 989,39 € – 19 509,77 €
Kombinationstherapien	
Kombination eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und eines Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitors (PDE5i)	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	16 818,84 € – 19 118,34 €
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	2 066,51 € – 2 395,86 €
Gesamt:	18 885,35 € – 21 514,20 €
Kombination eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), eines Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitors (PDE5i) mit Prostazyklin-Analoga	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	16 818,84 € – 19 118,34 €
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	2 066,51 € – 2 395,86 €
Iloprost ⁶	42 076,81 € – 63 115,21 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr)	3 500 €
Gesamt: zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (erstes Jahr)	60 962,16 € – 84 629,41 € 3 500 €
Kombination eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), eines Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitors (PDE5i) und eines selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	16 818,84 € – 19 118,34 €
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	2 066,51 € – 2 395,86 €
Selexipag	32 342,29 € - 38 102,11 €
Gesamt:	51 227,64 € – 59 616,31 €
Kombination eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase	
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)	16 818,84 € – 19 118,34 €
Riociguat	18 989,39 € – 19 509,77 €
Gesamt:	35 808,23 € – 38 628,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2025)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Sotatercept im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Selexipag (Uptravi)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage Xlla der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Sotatercept

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

6. März 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

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

Patientengruppe a

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Selexipag (Uptravi)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 6. März 2025

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. März 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 6. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.04.2025 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. September 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Sotatercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 14. Februar 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sotatercept (Pulmonale arterielle Hypertonie) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sotatercept (Pulmonale arterielle Hypertonie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sotatercept
- **Handelsname:** Winrevair
- **Therapeutisches Gebiet:** Pulmonale Hypertonie (Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.12.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.01.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Der pharmazeutische Unternehmer hat schriftlich angezeigt, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-09-15-D-1104)

Modul 1

(PDF 435,91 kB)

Modul 2

(PDF 456,95 kB)

Modul 3

(PDF 1.006,06 kB)

Modul 4

(PDF 3,44 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 742,20 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1125/>

16.12.2024 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,91 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sotatercept (Winrevair)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) II bis III

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien:

- 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 Guanylatcyclase (Riociguat)

Stand der Information: September 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.12.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 605,34 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 133,06 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.01.2025
 - Mündliche Anhörung: 27.01.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.01.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.01.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sotatercept - 2024-09-15-D-1104*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 27.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.01.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Januar 2025 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.01.2025
Johnson & Johnson	20.12.2024
AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH	23.12.2024
Ferrer Deutschland	23.12.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	04.01.2025
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) (federf. Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Dr. Daniel Dumitrescu) Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP) (PD Dr. Tobias Lange, Prof. Dr. Marius M. Hoepfer)	06.01.2025
Chiesi GmbH	06.01.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.01.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Nill	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Gau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Schmid	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Frénoy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Johnson & Johnson						
Hr. Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Linder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH						
Fr. Dr. Brix	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Korbonits	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Ferrer Deutschland						
Fr. Dr. Elsner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Palzhoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Palm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Hoppe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) (federf. Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Dr. Daniel Dumitrescu)						
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP) (PD Dr. Tobias Lange, Prof. Dr. Marius M. Hoepfer)						
Hr. Prof. Dr. Hoepfer (DGP)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Lange (DGP)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Rosenkranz (DGK)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Chiesi GmbH						
Fr. Dr. Helk	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Rellin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	04.01.2025
Stellungnahme zu	Sotatercept (Winrevair®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist trotz der aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen nach wie vor eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und letztlich tödlich verlaufende Erkrankung, die für betroffene Patient:innen mit einem hohen Leidensdruck einhergeht. Im Unterschied zu den aktuell verfügbaren Substanzklassen steht mit Sotatercept nun erstmals ein Wirkstoff zur Verfügung, der über die Behandlung der Symptome der PAH hinaus auch kausal in die Pathophysiologie der PAH eingreift. Dabei steuert Sotatercept einen neuen, bisher nicht verfolgten, vierten Signalweg an und ermöglicht sogar bei Patient:innen, die bisher verfügbare Therapieoptionen ausgeschöpft haben, umfangreiche klinisch relevante und für die Patient:innen unmittelbar spürbare Verbesserungen. Durch eine Behandlung mit Sotatercept wird eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erzielt. Hervorzuheben ist hier einerseits die erhebliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit der Patient:innen, welche sich unmittelbar in alltäglichen Funktionen und Aktivitäten widerspiegelt und andererseits die nachhaltige, erhebliche Reduktion des Mortalitätsrisikos. In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1] stellt das IQWiG fest, dass die vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation der zulassungsbegründenden und bewertungsrelevanten Phase III Studie STELLAR aufgrund der fehlenden Umsetzung der von G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht zur Nutzenbewertung	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept liegen Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie STELLAR (jeweils zusätzlich zu anderen PAH-Therapien) vor. Grundsätzlich wird für die vorliegende Nutzenbewertung der gesamte Beobachtungszeitraum bis zum

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geeignet ist. Das IQWiG kritisiert den Einsatz von parenteralen Prostazyklin-Analoga (PCA), die fehlende Möglichkeit der Therapieoptimierung und -anpassung im Rahmen der Studie STELLAR sowie das möglicherweise unzureichende Angebot von physiotherapeutischen Maßnahmen vor bzw. während des Studienverlaufs Dies ist aus Sicht von MSD nicht sachgerecht. Patient:innen in STELLAR wurden, wie im folgenden Abschnitt „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ dargelegt, fach- und leitliniengerecht sowie dem deutschen Versorgungskontext entsprechend behandelt. Dies schließt insbesondere auch den Einsatz der PCA als Teil einer den medizinischen Leitlinien entsprechenden, patientenindividuellen Therapie der PAH ein. Die Ergebnisse der Studie STELLAR sind somit uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Durch eine Behandlung mit Sotatercept wird • eine erhebliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit der Patient:innen (Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke um mindestens 40 Meter: RR [95 %-KI]: 2,40 [1,66; 3,48]; $p = < 0,001$) erreicht, welche sich unmittelbar in alltäglichen Funktionen und Aktivitäten widerspiegelt, • die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung dieser schweren, progredienten Erkrankung erheblich verlängert (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,12; 0,44]; $p = < 0,001$) • und das Mortalitätsrisiko erheblich gesenkt (Peto OR [95 %-KI]: 0,13 [0,03; 0,64]; $p = 0,013$).	Studienende herangezogen. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen jedoch aufgrund fehlender Erhebungen nach Woche 24 oder geringer Rücklaufquoten zu späteren Erhebungszeitpunkten lediglich Auswertungen zu Woche 24 vor.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Somit ergibt sich in der Studie STELLAR ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.21 Zeile 16	Anmerkung: Es „[...] wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Erkrankung eingesetzt wird [...]“ [1] MSD Position: Parenterale PCA (Epoprostenol, Treprostinil) nehmen einen wichtigen Stellenwert in der deutschen Versorgung von PAH-Patient:innen ein. Ihr Ausschluss aus der zweckmäßigen zVT zu Sotatercept ist nicht sachgerecht, da dies weder den gültigen medizinischen Leitlinienempfehlungen noch dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Das Nutzendossier zu Sotatercept stützt sich auf die am 21. März 2023 [2] durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zVT. Der G-BA geht dabei davon aus, dass parenteral zu verabreichende PCA (Epoprostenol, Treprostinil) in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen PAH-Erkrankung eingesetzt werden. MSD erachtet diese Einschränkung der zVT als nicht sachgerecht.	Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dem aktuellen Stellenwert der parenteralen Prostazyklin-Analoga in der Versorgung Rechnung getragen. Diese waren bislang nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften werden die parenteralen Prostazylin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil mittlerweile regelhaft in der klinischen Praxis zur Behandlung von PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO-Funktionsklasse III eingesetzt. Auch auf Basis der oben genannten relevanten Leitlinie lassen sich Therapieempfehlungen für diese Wirkstoffe ableiten. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Wirkstoffe Epoprostenol und Treprostinil in die zweckmäßige

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei der Behandlung der PAH gibt es, wie auch der G-BA feststellt, keine festgelegte Standardtherapie. Die Therapieentscheidung wird patientenindividuell, in Abhängigkeit des Mortalitätsrisikos, der beobachteten Progression der Erkrankung, eventueller Begleiterkrankungen sowie in Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses der jeweiligen Wirkstoffe getroffen. Die Evaluation des individuellen Mortalitätsrisikos hat vor Beginn einer medikamentösen Therapie und während des Behandlungsverlaufs zu erfolgen [3, 4]. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) wird hierzu ausgeführt: „Für die Risikostratifizierung bei Diagnosestellung wird die Verwendung des Drei Strata-Modells empfohlen, bei dem so viele Faktoren wie möglich berücksichtigt werden [...], wobei der Schwerpunkt auf der Art der Erkrankung, der WHO-FC, der 6-Minuten-Gehstrecke, den natriuretischen Peptiden (BNP, NTproBNP) und der Hämodynamik liegt. Während des weiteren Verlaufs wird das Vier-Strata-Modell [...] als basales Instrument zur Risikostratifizierung empfohlen.“ [3] Zur Behandlung der PAH standen bis zur Zulassung von Sotatercept medikamentöse Therapieoption zur Verfügung, die jeweils einen von	Vergleichstherapie aufzunehmen und diese somit an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	drei unterschiedlichen Signalwegen adressieren; den Endothelin-, den Stickstoffmonoxid Signalweg oder den Prostazyklin-Signalweg. Ziel der Behandlung der PAH ist das Erreichen bzw. Beibehalten einer Niedrigrisiko-Kategorie. Gemäß der DGK Leitlinie, der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) sowie der European Respiratory Society (ERS) wird bei Patienten mit einem niedrigen oder moderaten Mortalitätsrisiko eine Zweifachtherapie eingeleitet, bestehend aus einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5i) [3] [4]. Bei Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko wird bereits zu Beginn die Einleitung einer Dreifachkombinationstherapie empfohlen, das bedeutet eine PCA-Gabe in Kombination mit einem ERA und einem PDE5i. Wird das Therapieziel erreicht, so wird die Behandlung fortgesetzt. Wird das Therapieziel mit einer Zweifachtherapie nach drei bzw. sechs Monaten nicht erreicht, sollte eine Intensivierung der Therapie vorgenommen werden. Eine Intensivierung kann durch einen Wechsel innerhalb einer Zweifachtherapie erfolgen, z.B. durch Austausch von Therapien innerhalb des gleichen Signalwegs (sprich: von PDE5i auf Riociguat, Klasse IIb Empfehlung) oder – bei weiterhin intermediär hohem oder hohem Mortalitätsrisiko – hin zu einer Dreifachtherapie durch die	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinzunahme eines PCA (Klasse IIa Empfehlung) [3, 4]. Dabei nehmen die parenteralen PCA bereits seit über 20 Jahren eine wichtige Stellung ein. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Selexipag argumentierte das IQWiG, dass parenterale PCA zum Einen „zulassungsgemäß bereits für Patienten der WHO-Funktionsklasse III empfohlen“ [5] werden und zum Anderen „grundsätzlich als mögliche Therapieoptionen einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie infrage“ [5] kommen. Das IQWiG bestätigte weiter, dass ein Ausschluss von Epoprostenol und Treprostinil nicht darauf basieren kann, dass sie z.B. aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der komplexeren Handhabung nur bei PAH-Patient:innen der WHO-FK IV Einsatz finden [5]. Parenterale PCA werden in Deutschland entsprechend den Leitlinien regelhaft bei PAH-Patient:innen der WHO Funktionsklasse III bzw. IV eingesetzt. Dies zeigt eine retrospektive Auswertung von 126 PAH-Patient:innen aus drei deutschen PAH Zentren. Die Patient:innen wurden zum Zeitpunkt der Initiierung einer i.v. Therapie mit Treprostinil eingeschlossen. 77% der Patient:innen hatten WHO Funktionsklasse III [6]. Zudem wird in der Publikation darauf hingewiesen, dass die	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse weiterer Studien darauf hindeuten, dass eine frühe Initiierung von parenteralem Treprostinil zu einem besseren Ansprechen führt als eine spätere Initiierung [6]. Eine weitere retrospektive Auswertung von PAH-Patient:innen aus acht deutschen PAH Zentren, weist einen Anteil von 75% Patient:innen mit WHO Funktionsklasse III aus [7]. Berücksichtigt wurden hier Patient:innen, die eine implantierte Pumpe zur Gabe von Treprostinil erhielten. Selbst unter Berücksichtigung einer etwa fünffach höheren Inzidenz der WHO Funktionsklasse III im Vergleich zu Funktionsklasse IV [8] zeigt sich ein regelhafter Einsatz der parenteralen PCA bei Patient:innen mit WHO Funktionsklasse III. Dem deutschen Versorgungskontext entsprechend erhielten auch in der Studie STELLAR etwa 40 % der Patient:innen parenterale PCA. 71 der 323 in STELLAR eingeschlossenen Patient:innen kamen aus Deutschland. Diese Patient:innen wurden entsprechend des deutschen Versorgungskontexts und vornehmlich in PAH-Spezialambulanzen behandelt. Auch hier zeigt sich, dass parenterale PCA regelhaft als Therapieoption zum Einsatz kommen. Der Anteil der deutschen STELLAR-Patient:innen, die parenterale PCA erhielten, lag mit 34 % nur knapp unter dem Anteil von 40 % in der	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtstudie (Siehe hierzu auch Tabelle 1 im Anhang der Stellungnahme). MSD sieht daher die parenteralen PCA als regelhaft im deutschen Versorgungskontext eingesetzten Bestandteil der patientenindividuell optimierten PAH-Therapie. Folglich ist die direkt vergleichende Studie STELLAR in Gänze für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet und die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien zur Behandlung der PAH gegenüber der zVT.	Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie STELLAR, einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Den Vorteilen in der Kategorie Morbidität stehen keine für die Nutzenbewertung relevanten Nachteile aus anderen Endpunktkategorien gegenüber. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Ausmaß insgesamt als gering eingestuft. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft. Neben einem hohen Verzerrungspotential auf Ebene einiger Endpunkte verbleiben auch hinsichtlich der sachgerechten Umsetzung der individualisierten Begleittherapie im Vergleichsarm und hinsichtlich der gezeigten Effektmodifikation Unsicherheiten. Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ergänzende Einreichung der Ergebnisse einer Sub-Population der Studie STELLAR im Rahmen dieser Stellungnahme</u> Aus den oben genannten Gründen erachtet MSD die zVT in der Studie STELLAR als umgesetzt. Zum Beweis der Bewertbarkeit der Gesamtstudie werden dieser Stellungnahme Analysen der wie folgt definierten Population beigelegt (s. Anhang): - Es werden alle in Deutschland rekrutierten Patient:innen in die Analyse eingeschlossen, da sie entsprechend des deutschen Versorgungskontexts behandelt wurden. - Patient:innen aus anderen Ländern wurden nur dann eingeschlossen, wenn sie nicht mit Epoprostenol oder Treprostinil behandelt wurden. Dies entspricht der Definition der zVT gemäß G-BA Beratung. Die Ergebnisse dieser Population sind sowohl in Effektrichtung als auch in der Größe des ableitbaren Zusatznutzens für Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse konsistent zur gesamten Studienpopulation der Studie STELLAR. Die	Die nachgereichten Analysen werden zur Kenntnis genommen und bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effekte auf das Gesamtüberleben stimmen mit denen der Gesamtpopulation überein, wenngleich durch die niedrigere Fallzahl eine statistische Signifikanz nicht mehr erreicht wird. Vorgeschlagene Änderung: Die gesamte Population der Studie STELLAR ist zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Die zVT ist entsprechend der Leitlinien und des deutschen Versorgungskontextes umgesetzt. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien zur Behandlung der PAH gegenüber der zVT.	
Seite I.21 Zeile 24 ff	Anmerkung: „bestehen [...] Unsicherheiten, ob die patientenindividuelle Therapie in der Studie STELLAR adäquat umgesetzt wurde.“ Im Detail führt das IQWiG aus, dass:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• „...die Fortführung einer unzureichenden Therapie“ entspricht „nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ • „eine Optimierung der Therapie erfolgte zu keinem Zeitpunkt der Studie“ [1] MSD Position: Bei der PAH handelt es sich um eine schwerwiegende, progrediente Erkrankung, weshalb davon auszugehen ist, dass zum einen der behandelnde Arzt nur diejenigen Patient:innen in die Studie einschließt, für die eine stabile PAH-Hintergrundtherapie kein zusätzliches gesundheitliches Risiko darstellt; zum anderen zeigt der Anteil von > 60 % Einsatz von Dreifachtherapie, dass bei der Mehrheit der Patient:innen bereits alle vor Sotatercept verfügbaren PAH-Therapieoptionen Anwendung gefunden haben. Zudem gebietet es die ärztliche Ethik, in eine Placebo-kontrollierte Studie nur Patient:innen einzuschließen, bei denen bei Studienbeginn bestehende Therapieoptionen optimiert sind. Das IQWiG leitet aus dem in den Leitlinien genannten Therapieziel des Erreichens oder der Beibehaltung eines Niedrig-Risiko-Status ab,	Auch hinsichtlich der optimalen Einstellung der PAH-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn bestehen einige Unklarheiten. Zum einen ist nicht bekannt, inwieweit den Patientinnen und Patienten physiotherapeutische Maßnahmen (z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) in ausreichendem Maße zur Verfügung standen. Überdies wäre bei 4,9 % der Personen im Interventionsarm sowie bei 9,4 % der Teilnehmenden im Vergleichsarm zu Studienbeginn eine zusätzliche medikamentöse Therapie grundsätzlich in Frage gekommen. Darüber hinaus konnte die zulassungsformale Anwendung der PAH-Hintergrundtherapien nicht vollständig überprüft werden, da nur begrenzte Informationen zur eingesetzten Dosierung vorlagen. Somit bestehen insgesamt Unsicherheiten dahingehend, ob die

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	dass Patienten, die dieses Therapieziel noch nicht erreicht haben, eine Therapieoptimierung benötigen. Das IQWiG lässt dabei außer Acht, dass das Erreichen des Therapieziels für viele Patient:innen mit den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten und z. B. bei Vorliegen von Komorbiditäten nicht immer erreichbar ist [3]. Zudem ist die Einschätzung des IQWiG, dass etwa 17 % der Patient:innen im Kontrollarm einen Niedrig-Risiko-Status zu Baseline aufweisen nicht korrekt, es sind 29 % gemäß dem 4-Strata Modell der ESC/ERS-Leitlinie, siehe folgende Tabelle. Tabelle 1: PAH Hintergrundtherapie nach Risikostatus zu Baseline <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study: STELLAR</th><th>Sotatercept (N° = 163)</th><th>Placebo (N° = 160)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">PAH Background Therapy and Risk Status^b at Baseline, n (%)</td></tr> <tr> <td>Monotherapy</td><td>9 (5.5)</td><td>4 (2.5)</td></tr> <tr> <td> Low Risk</td><td>4 (2.5)</td><td>1 (0.6)</td></tr> <tr> <td> Intermediate-Low Risk</td><td>3 (1.8)</td><td>2 (1.3)</td></tr> <tr> <td> Intermediate-High Risk</td><td>2 (1.2)</td><td>1 (0.6)</td></tr> <tr> <td>Double Therapy</td><td>56 (34.4)</td><td>56 (35.0)</td></tr> <tr> <td> Low Risk</td><td>15 (9.2)</td><td>19 (11.9)</td></tr> <tr> <td> Intermediate-Low Risk</td><td>21 (12.9)</td><td>23 (14.4)</td></tr> </tbody> </table>	Study: STELLAR	Sotatercept (N° = 163)	Placebo (N° = 160)	PAH Background Therapy and Risk Status^b at Baseline, n (%)			Monotherapy	9 (5.5)	4 (2.5)	Low Risk	4 (2.5)	1 (0.6)	Intermediate-Low Risk	3 (1.8)	2 (1.3)	Intermediate-High Risk	2 (1.2)	1 (0.6)	Double Therapy	56 (34.4)	56 (35.0)	Low Risk	15 (9.2)	19 (11.9)	Intermediate-Low Risk	21 (12.9)	23 (14.4)	individualisierte Therapie für alle Studienteilnehmenden im Vergleichsarm sachgerecht umgesetzt wurde.
Study: STELLAR	Sotatercept (N° = 163)	Placebo (N° = 160)																											
PAH Background Therapy and Risk Status^b at Baseline, n (%)																													
Monotherapy	9 (5.5)	4 (2.5)																											
Low Risk	4 (2.5)	1 (0.6)																											
Intermediate-Low Risk	3 (1.8)	2 (1.3)																											
Intermediate-High Risk	2 (1.2)	1 (0.6)																											
Double Therapy	56 (34.4)	56 (35.0)																											
Low Risk	15 (9.2)	19 (11.9)																											
Intermediate-Low Risk	21 (12.9)	23 (14.4)																											

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Intermediate-High Risk</td><td>19 (11.7)</td><td>13 (8.1)</td></tr> <tr> <td>High Risk</td><td>0 (0.0)</td><td>1 (0.6)</td></tr> <tr> <td>Triple Therapy</td><td>98 (60.1)</td><td>100 (62.5)</td></tr> <tr> <td>Low Risk</td><td>29 (17.8)</td><td>27 (16.9)</td></tr> <tr> <td>Intermediate-Low Risk</td><td>49 (30.1)</td><td>44 (27.5)</td></tr> <tr> <td>Intermediate-High Risk</td><td>20 (12.3)</td><td>26 (16.3)</td></tr> <tr> <td>High Risk</td><td>0 (0.0)</td><td>2 (1.3)</td></tr> </tbody> </table> a: Number of participants: full analysis set population b: Risk stratum assessment is based on COMPERA version 2.0 Database Cutoff Date: 06DEC2022 Darüber hinaus wird bei Nichterreichen eines niedrigen oder intermediär-niedrigen Risikostatus in den Leitlinien explizit die Initiierung einer Therapie mit parenteralen PCA empfohlen. Dies unterstreicht den Stellenwert dieser Therapieoption für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die gleichzeitige Forderung des IQWiG nach Therapieintensivierung und der Ausschluss der parenteral zu verabreichenden PCA aus der zVT ist somit widersprüchlich und nicht nachvollziehbar.	Intermediate-High Risk	19 (11.7)	13 (8.1)	High Risk	0 (0.0)	1 (0.6)	Triple Therapy	98 (60.1)	100 (62.5)	Low Risk	29 (17.8)	27 (16.9)	Intermediate-Low Risk	49 (30.1)	44 (27.5)	Intermediate-High Risk	20 (12.3)	26 (16.3)	High Risk	0 (0.0)	2 (1.3)	
Intermediate-High Risk	19 (11.7)	13 (8.1)																					
High Risk	0 (0.0)	1 (0.6)																					
Triple Therapy	98 (60.1)	100 (62.5)																					
Low Risk	29 (17.8)	27 (16.9)																					
Intermediate-Low Risk	49 (30.1)	44 (27.5)																					
Intermediate-High Risk	20 (12.3)	26 (16.3)																					
High Risk	0 (0.0)	2 (1.3)																					

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Des Weiteren merkt das IQWiG kritisch an, dass die PAH-Hintergrundtherapie der Studien-Patient:innen in der Studie STELLAR konsequent stabil zu halten war. Dies entspricht nicht den Tatsachen. Jederzeit war beispielsweise eine Anpassung der oralen Diuretika sowie eine Dosisanpassung etwaiger PCA um bis zu 10 % möglich. Eine Therapieintensivierung war in der Studie STELLAR demnach möglich und es wurde nach Ermessen der Prüfarzt:innen hiervon Gebrauch gemacht. Eine Therapieeskalation war in der Studie STELLAR möglich und wurde als Teilkomponente des Endpunktes „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod“ erfasst, falls dies das erste Ereignis einer klinischen Verschlechterung war. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Anzahl Patient:innen, bei denen im Verlauf der Studie STELLAR eine zusätzliche PAH-Therapie initiiert oder auf einen anderen Wirkstoff gewechselt wurde. Bei nahezu 20 % der Patient:innen im Kontroll- Arm der Studie wurde die medikamentöse Therapie geändert oder intensiviert. Damit fand eine Therapieanpassung bei wesentlich mehr Patient:innen im Kontroll- als im Sotatercept-Arm statt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	Tabelle 2: Anzahl Patient:innen mit Therapiewechsel auf einen anderen Wirkstoff und/oder Initiierung einer weiteren Therapie im Verlauf der Studie STELLAR <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 643 779 675">Study: STELLAR (MK-7962-003)</th><th colspan="2" data-bbox="779 643 1178 675">Participants with Event n (%)</th></tr> <tr> <th data-bbox="293 675 779 738">PAH therapy^a</th><th data-bbox="779 675 969 738">Sotatercept (N^b=163)</th><th data-bbox="969 675 1178 738">Placebo (N^b=160)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 738 779 802">Participants who received any PAH therapy initiated during STELLAR^c</td><td data-bbox="779 738 969 802">17 (10.4)</td><td data-bbox="969 738 1178 802">31 (19.4)</td></tr> <tr> <td data-bbox="293 802 779 834">PARENTAL PROSTACYCLIN</td><td data-bbox="779 802 969 834">9 (5.5)</td><td data-bbox="969 802 1178 834">26 (16.3)</td></tr> <tr> <td data-bbox="293 834 779 866">ORAL</td><td data-bbox="779 834 969 866">8 (4.9)</td><td data-bbox="969 834 1178 866">9 (5.6)</td></tr> <tr> <td data-bbox="293 866 779 898">OTHER</td><td data-bbox="779 866 969 898">2 (1.2)</td><td data-bbox="969 866 1178 898">0 (0.0)</td></tr> </tbody> </table> a: Every participant is counted once for each applicable therapy. Listed therapies were initiated after the STELLAR study treatment first dose b: Number of participants: safety set population c: A participant with multiple therapies within a therapy category is counted once for that category Database Cutoff Date: 06DEC2022 Vorgeschlagene Änderung: Die gesamte Population der Studie STELLAR ist zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Sowohl zu Baseline als auch im Verlauf der Studie wurden die Patient:innen optimal versorgt. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien zur Behandlung der PAH gegenüber der zVT.	Study: STELLAR (MK-7962-003)	Participants with Event n (%)		PAH therapy ^a	Sotatercept (N ^b =163)	Placebo (N ^b =160)	Participants who received any PAH therapy initiated during STELLAR ^c	17 (10.4)	31 (19.4)	PARENTAL PROSTACYCLIN	9 (5.5)	26 (16.3)	ORAL	8 (4.9)	9 (5.6)	OTHER	2 (1.2)	0 (0.0)	In der Gesamtschau ergeben sich somit in der Endpunktkategorie Morbidität statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei der Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Insgesamt werden die positiven Effekte von Sotatercept im Ausmaß als gering eingestuft. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft. Neben einem hohen Verzerrungspotential auf Ebene einiger Endpunkte verbleiben auch hinsichtlich der sachgerechten Umsetzung der individualisierten Begleittherapie im Vergleichsarm und hinsichtlich der gezeigten Effektmodifikation Unsicherheiten. Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.
Study: STELLAR (MK-7962-003)	Participants with Event n (%)																			
PAH therapy ^a	Sotatercept (N ^b =163)	Placebo (N ^b =160)																		
Participants who received any PAH therapy initiated during STELLAR ^c	17 (10.4)	31 (19.4)																		
PARENTAL PROSTACYCLIN	9 (5.5)	26 (16.3)																		
ORAL	8 (4.9)	9 (5.6)																		
OTHER	2 (1.2)	0 (0.0)																		

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.23 Zeile 6ff	Anmerkung: „Es ist fraglich, ob den Patientinnen und Patienten in der Studie STELLAR nicht-medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen in ausreichendem Maße zur Verfügung standen.“ [1] MSD Position: Entsprechend der gültigen medizinischen Leitlinien kommen physiotherapeutische Maßnahmen nur bei den Patient:innen mit Lungenhochdruck in Frage, die stabil auf eine medikamentöse Therapie eingestellt und die körperlich dazu in der Lage sind. Bei Patient:innen, die diese Anforderungen nicht erfüllen, könnte der Einsatz von Physiotherapie eine Aggravation der Symptome einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz bewirken, die bei den meisten Patient:innen mit PAH vorliegt [9]. Das Ziel PAH-Patient:innen mit Hilfe der verfügbaren medikamentösen Therapien in einen stabilen Krankheitszustand zu überführen, um sie dann durch Einsatz physiotherapeutischer Maßnahmen zu mobilisieren bzw. zu konditionieren, bleibt leider vielen verwehrt [10]. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten nach Maßgabe des Arztes, bei den dafür in Frage kommenden Patient:innen, zum Einsatz kommen. Patient:innen, die in die Studie STELLAR	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eingeschlossen wurden, stand es frei ihre laufende physiotherapeutische Therapie fortzuführen. Lediglich der Neustart physiotherapeutischer Maßnahmen war während der randomisierten Studienphase sowie 90 Tage vor Studienbeginn untersagt. Wie auch bei der medikamentösen Therapie, ist davon auszugehen, dass Patienten alle sinnvollen und erforderlichen Maßnahmen bereits vor Einschluss in die Studie ausgeschöpft hatten. Eine Nicht-Initiierung notwendiger Begleittherapien würde der ärztlichen Ethik widersprechen. Jedoch zeigt gerade der Einschluss in eine klinische Studie, dass die Patient:innen mit den bislang zur Verfügung stehenden Therapien nicht hinreichend therapiert werden konnten. Vorgeschlagene Änderung In der Studie STELLAR hatten alle Patient:innen die Option, physiotherapeutische Maßnahmen fortzuführen. Die Anforderungen an den Einsatz nicht-medikamentöser physiotherapeutischer Maßnahmen sind in der Studie STELLAR erfüllt.	Auch hinsichtlich der optimalen Einstellung der PAH-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn bestehen einige Unklarheiten. Zum einen ist nicht bekannt, inwieweit den Patientinnen und Patienten physiotherapeutische Maßnahmen (z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) in ausreichendem Maße zur Verfügung standen. Überdies wäre bei 4,9 % der Personen im Interventionsarm sowie bei 9,4 % der Teilnehmenden im Vergleichsarm zu Studienbeginn eine zusätzliche medikamentöse Therapie grundsätzlich in Frage gekommen. Darüber hinaus konnte die zulassungsformale Anwendung der PAH-Hintergrundtherapien nicht vollständig überprüft werden, da nur begrenzte Informationen zur eingesetzten Dosierung vorlagen. Somit bestehen insgesamt Unsicherheiten dahingehend, ob die individualisierte Therapie für alle Studienteilnehmenden im Vergleichsarm sachgerecht umgesetzt wurde.

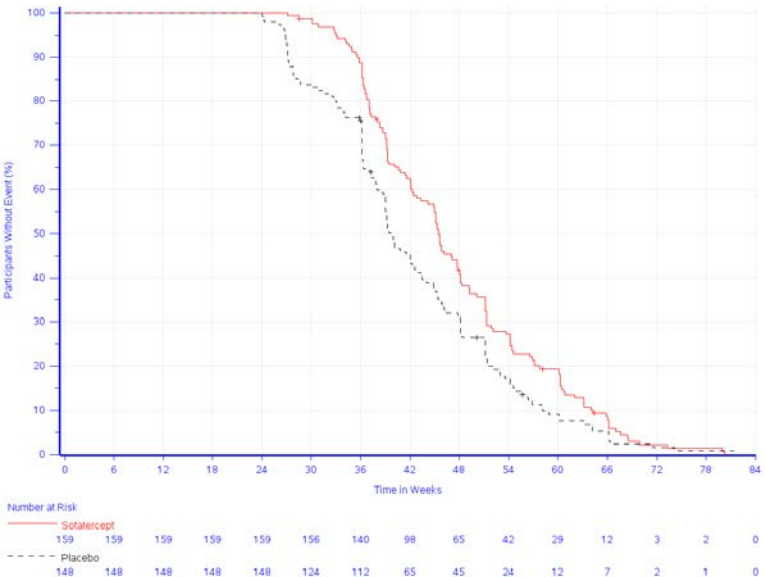
Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.19 Zeile 26	Anmerkung: „Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten zu welchem Zeitpunkt in die Studie SOTERIA übertraten.“ [1] MSD Position: In der Long-Term-Extension Studie SOTERIA konnten Patient:innen aus allen kontrollierten klinischen Studien zu Sotatercept die Therapie mit Sotatercept weiterführen oder (Patient:innen aus den jeweiligen Kontrollarmen) initiieren, siehe hierzu auch die Ausführungen in Modul 4 des Dossiers. Patient:innen konnten nach Abschluss der STELLAR Studie in die offene SOTERIA Studie wechseln. Darüber hinaus war ab Woche 24 ein Übergang in die Studie SOTERIA für diejenigen Patient:innen möglich, die eine Progression der Erkrankung erlitten. Sie hatten damit die Möglichkeit, frühzeitig von einer Sotatercept Gabe zu profitieren. Patienten im Kontrollarm machten davon früher und häufiger Gebrauch als Patient:innen im Sotatercept-Arm.	Neben dem endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird auch das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gehfähigkeit und Dyspnoe als niedrig eingestuft. Unvollständige Beobachtungen, die potentiell aus informativen Gründen resultieren, führen auf Ebene der Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs sowie der spezifischen UEs Augenerkrankungen und Nasenbluten zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten bleibt beispielsweise unklar, wie viele Studienteilnehmende zu welchem Zeitpunkt aufgrund einer klinischen Verschlechterung in die Extensionsstudie SOTERIA wechselten. Das Verzerrungspotential der patientenberichteten Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Von den 323 Patient:innen in der Studie STELLAR (163 im Sotatercept-Arm, 160 Patient:innen im Kontrollarm), hatten 307 Patient:innen (159 im Sotatercept-Arm, 148 Patient:innen im Kontrollarm) die Möglichkeit in die Long-Term-Extension Studie SOTERIA zu wechseln. 9 Patient:innen haben wegen Studienabbruch die Visite zu Woche 24 nicht durchgeführt (4 im Sotatercept-Arm, 5 Patient:innen im Kontrollarm). Im Kontrollarm der Studie hatten weitere 7 Patienten aufgrund von Tod nicht die Möglichkeit in die Long-Term-Extension Studie SOTERIA zu wechseln. Damit wechselten 297 Patient:innen (154 im Sotatercept-Arm, 143 Patient:innen im Kontrollarm) in die Long-Term-Extension Studie SOTERIA. Wobei eine Patientin aus dem Sotatercept-Arm vor der ersten Dosis Sotatercept in der Long-Term-Extension Studie SOTERIA ihr Einverständnis zurückzog und daher nicht weiter mit Sotatercept behandelt wurde. Der Zeitpunkt des Wechsels lässt sich dem nachstehenden Kaplan-Meier Plot entnehmen. Es ist dabei ersichtlich, dass der Wechsel in die SOTERIA Studie im Kontrollarm im Mittel wesentlich früher stattgefunden hat.	ebenfalls als hoch eingeschätzt. Die Gründe dafür liegen in einem hohen Anteil an Studienteilnehmenden, der nicht in die Auswertung der Ergebnisse einging. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich trotz eines niedrigen Verzerrungspotentials aufgrund von unklaren Abgrenzungen zum Endpunkt Therapieabbruch aus anderen Gründen eine eingeschränkte Aussagesicherheit.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 1: Kaplan-Meier Plot für Zeit bis zum Wechsel von der Studie STELLAR in die Long-Term-Extension Studie SOTERIA  Database Cutoff Date: STELLAR (MK-7962-003) - 06DEC2022/SOTERIA (MK-7962-004) - 08NOV2023 Time to Switching for Eligible Participants [Completed Week 24 Assessment]	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung Die Anzahl der Patient:innen, die in die Studie SOTERIA übertraten, soll gemäß den obenstehenden Angaben in die Bewertung der Überlebenszeitanalyse eingehen.	
-	Korrektur zur Tabelle 4-30 im Dossier Die Benennung eines der aufgezählten Ereignisse ist fehlerhaft. Anstatt „Intensivierung der PAH-Hintergrundtherapie“ muss es richtigerweise heißen „Verschlechterung der PAH“.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7957/2024-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sotatercept_D-1104.pdf. [Zugriff am: 16.12.2024]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-349. Sotatercept zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklassen II und III. 2023.
3. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) e. V. ESC Pocket Guidelines. Pulmonale Hypertonie (Version 2022). 2022. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/12_2022_pocket_leitlinien_pulmonale_hypertonie.pdf. [Zugriff am: 02.01.2025]
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, Badagliacca R, Berger R, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). European Heart Journal, 2022. 43(38): p. 3618-3731.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Selexipag (pulmonal arterielle Hypertonie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1528/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selexipag_D-236.pdf. [Zugriff am: 27.12.2024]
6. Olsson K, Richter M, Kamp J, Gall H, Heine A, et al. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2019. 38(7): p. 748-756.
7. Richter M, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Gall H, et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2018. 37(10): p. 1235-1244.
8. Hoeper M, Huscher D, and Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. International Journal of Cardiology, 2016. 15(203): p. 612-613.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a SGB V. Hier: Wirkstoff Riociguat (D-527 + D-528). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-531/2020-07-27_Wortprotokoll_Riociguat_D-527+D-528.pdf. [Zugriff am: 30.12.2024]
10. Besinque G. The Myth of the Stable Pulmonary Arterial Hypertension Patient. The American journal of managed care, 2019. 25(3 Suppl): p. 47-52.

Anhang:

Ergebnisse der Studie STELLAR für die Subpopulation der Patienten aus allen deutschen Zentren sowie aus anderen Ländern, falls sie nicht mit Epoprostenol oder Treprostinil behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser Population sind sowohl in Effektrichtung als auch in der Größe des ableitbaren Zusatznutzens für Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse konsistent zur gesamten Studienpopulation der Studie STELLAR. Die Effekte auf das Gesamtüberleben stimmen mit denen der Gesamtpopulation überein, wenngleich durch die niedrigere Fallzahl eine statistische Signifikanz nicht mehr erreicht wird.

Die zugrundeliegenden Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte entsprechen denjenigen, die in Modul 4A für die Gesamtpopulation der Studie STELLAR beschrieben sind.

Studien- und Patientencharakteristika

Tabelle A-1: Charakterisierung der Subpopulation der Studie STELLAR

Characteristic	Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	
	Sotatercept N ^b =100	Placebo N ^b =101
Sex, n (%)		
Male	23 (23.0)	22 (21.8)
Female	77 (77.0)	79 (78.2)
Age (Years)		
Mean (SD)	48.2 (15.5)	48.6 (15.7)
Median (Q1; Q3)	48.0 (37.0; 60.0)	49.0 (37.0; 61.0)
Min; Max	18.0; 81.0	18.0; 78.0
Age Group, n (%)		
< 65 years	83 (83.0)	80 (79.2)
≥ 65 years	17 (17.0)	21 (20.8)
WHO Functional Classification for symptomatic pulmonary hypertension, n (%)		
WHO FC II	54 (54.0)	45 (44.6)
WHO FC III	46 (46.0)	56 (55.4)

Region, n (%)^c		
WHO Stratum A	84 (84.0)	79 (78.2)
Rest of the World	16 (16.0)	22 (21.8)
Type of background PAH Therapy, n (%)		
Monotherapy	7 (7.0)	3 (3.0)
Double	45 (45.0)	46 (45.5)
Triple	48 (48.0)	52 (51.5)
WHO diagnostic pulmonary hypertension Group I: PAH, n (%)		
Idiopathic PAH	47 (47.0)	68 (67.3)
Heritable PAH	20 (20.0)	14 (13.9)
Drug/Toxin-Induced PAH	6 (6.0)	4 (4.0)
PAH associated with connective tissue disease	19 (19.0)	10 (9.9)
PAH associated with simple, congenital systemic to pulmonary shunts at least 1 year following repair	8 (8.0)	5 (5.0)
Prostacyclin Infusion Therapy, n (%)		
Yes	9 (9.0)	15 (14.9)
No	91 (91.0)	86 (85.1)
Baseline PVR (dynes*sec/cm⁵)		
Mean (SD)	817.5 (434.9)	776.6 (353.0)
Median (Q1; Q3)	652.0 (512.0; 968.0)	704.0 (512.0; 960.0)
Min; Max	400.0; 2688.0	400.0; 2624.0
Race, n (%)		
White	88 (88.0)	89 (88.1)
Black or African American	2 (2.0)	4 (4.0)
Asian	1 (1.0)	4 (4.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (1.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	4 (4.0)	2 (2.0)
Missing	5 (5.0)	1 (1.0)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	15 (15.0)	19 (18.8)
Not Hispanic or Latino	81 (81.0)	79 (78.2)
Not Reported	4 (4.0)	3 (3.0)

Height (cm)		
Mean (SD)	165.2 (8.7)	165.8 (9.5)
Median (Q1; Q3)	165.0 (160.0; 169.0)	165.0 (159.0; 170.0)
Min; Max	144.0; 190.0	147.3; 195.0
Body Weight (kg)		
Mean (SD)	71.5 (17.4)	73.8 (18.1)
Median (Q1; Q3)	67.0 (58.4; 80.5)	71.7 (61.3; 84.0)
Min; Max	44.8; 120.0	38.0; 141.3
BMI (kg/m²)		
Mean (SD)	26.0 (5.3)	26.9 (6.2)
Median (Q1; Q3)	25.1 (22.2; 28.8)	25.7 (22.3; 30.4)
Min; Max	18.4; 42.3	15.0; 54.2
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Countries included in the WHO Stratum A category are Andorra, Australia, Austria, Belgium, Brunei Darussalam, Canada, Croatia, Cuba, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Japan, Luxembourg, Malta, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Portugal, San Marino, Singapore, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom and United States BMI: Body Mass Index; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; PVR: Pulmonary Vascular Resistance; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation CI: Confidence Interval; WHO FC: WHO Functional Class; WHO: World Health Organization		

Tabelle A-2: Übersicht der Patienten der Subpopulation der Studie STELLAR, die die Studie bzw. die Therapie abgebrochen haben

Study: STELLAR (MK-7962-003)^a	Sotatercept n (%)	Placebo n (%)
Participants in population ^b	100	101
Status For Trial		
Completed	97 (97.0)	94 (93.1)
Discontinued	3 (3.0)	7 (6.9)
Adverse Event	2 (2.0)	0 (0.0)
Death	1 (1.0)	2 (2.0)
Progressive Disease	0 (0.0)	2 (2.0)
Unwillingness Or Inability To Comply With Protocol	0 (0.0)	1 (1.0)
Withdrawal By Subject	0 (0.0)	2 (2.0)
Status For Study Medication In Trial		
Started ^c	100	101
Completed	95 (95.0)	80 (79.2)
Discontinued	5 (5.0)	21 (20.8)
Adverse Event	2 (2.0)	0 (0.0)
Death	1 (1.0)	2 (2.0)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (1.0)
Progressive Disease	1 (1.0)	7 (6.9)
Study Terminated By Sponsor	0 (0.0)	3 (3.0)
Unwillingness Or Inability To Comply With Protocol	0 (0.0)	1 (1.0)
Withdrawal By Subject	0 (0.0)	1 (1.0)
Other	1 (1.0)	6 (5.9)
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Number of participants: safety set population, all participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)		

Tabelle A-3: Übersicht der Zentren nach Land für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Number of Study Centers (N ^b = 68)
Argentina	1 (1.5)
Australia	4 (5.9)
Belgium	2 (2.9)
Brazil	3 (4.4)
Canada	2 (2.9)
Czech Republic	1 (1.5)
France	10 (14.7)
Germany	9 (13.2)
Mexico	2 (2.9)
Netherlands	1 (1.5)
New Zealand	2 (2.9)
Poland	2 (2.9)
Serbia	1 (1.5)
Spain	5 (7.4)
Sweden	2 (2.9)
Switzerland	1 (1.5)
United Kingdom	1 (1.5)
United States	19 (27.9)
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022	
b: Study centers which randomized at least one participant	

Tabelle A-4: Behandlungs- und Beobachtungszeiten der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003)^a	Sotatercept	Placebo
Duration of Treatment (Weeks)^b		
N ^c	100	101
Mean (SD)	45.1 (11.1)	39.7 (12.6)
Median (Q1; Q3)	42.0 (36.7; 51.4)	39.0 (32.9; 47.7)
Min; Max	18.0; 79.9	3.0; 66.1
Observation Period		
Overall Survival / Time to Clinical Worsening (Weeks)^d		
N ^e	100	101
Mean (SD)	45.9 (11.0)	40.3 (12.2)
Median (Q1; Q3)	42.8 (37.1; 52.0)	39.1 (33.1; 48.1)
Min; Max	26.4; 80.0	3.6; 66.3
Adverse Event / Serious Adverse Event (Weeks)^f		
N ^c	100	101
Mean (SD)	45.6 (10.9)	40.2 (12.4)
Median (Q1; Q3)	42.2 (37.1; 51.6)	39.1 (33.1; 48.1)
Min; Max	23.1; 80.0	3.6; 66.3
6-Minute Walk Distance (Weeks)^g		
N ^e	100	101
Mean (SD)	45.3 (11.8)	40.0 (12.3)
Median (Q1; Q3)	42.1 (36.9; 52.0)	39.1 (33.1; 48.1)
Min; Max	12.1; 80.0	3.6; 66.3
Dyspnea Score (Pre-Vital Signs 6-Min Walk) Assessed by Borg CR10 (Weeks)^g		
N ^e	100	101
Mean (SD)	45.3 (11.8)	40.0 (12.3)
Median (Q1; Q3)	42.1 (36.9; 52.0)	39.1 (33.1; 48.1)
Min; Max	12.1; 80.0	3.6; 66.3
EQ-5D-VAS (Weeks)^g		
N ^e	90	92
Mean (SD)	37.7 (17.6)	35.9 (16.6)
Median (Q1; Q3)	39.0 (30.1; 48.0)	37.8 (27.1; 46.1)
Min; Max	0.1; 68.4	0.1; 66.1

PAH-SYMPACT® Domain Scores (Weeks) ^a		
N ^e	93	95
Mean (SD)	41.3 (13.1)	37.4 (15.5)
Median (Q1; Q3)	39.3 (36.1; 48.1)	38.7 (27.7; 48.1)
Min; Max	0.1; 68.4	0.1; 66.1
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Calculated from date of first dose until date of last dose + 3 weeks (dosing period) c: Number of participants: safety set, all participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) d: Calculated from date of randomization until date of death, date of last contact, or the database cutoff date if the participant is still alive e: Number of participants: full analysis set, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) f: Calculated from the date of first dose to the earliest of the date of last dose + planned safety follow-up time (up to 8 weeks after the date of last dose of treatment), date of death, date of last contact or the database cutoff date if the participant is still alive g: Calculated from date of randomization until date of last assessment CR10: 10 Point Category Ratio scale; EQ-5D-VAS: EuroQoL-5 Dimension-Visual Analog Scale 5; Max: Maximum; Min: Minimum; PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

Mortalität

Tabelle A-5: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität zu Woche 24 für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Participants with Event n (%)	N ^b	Participants with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	Difference in % ^e [95 %-CI]
Overall Survival up to Week 24	100	0 (0.0)	101	3 (3.0)	0.15 [0.01; 1.45]	0.100 [-8.29; 1.13]
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) d: Two-sided p-value based on Wald test e: Miettinen and Nurminen method stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) CI: Confidence Interval; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization						

Morbidität

Tabelle A-6: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD zu Woche 24 für die Subpopulation der Studie STELLAR – Responderanalyse (Verbesserung um mind. 40 Meter gegenüber Baseline)

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo		
	N ^b	Participants with Event n (%)	N ^b	Participants with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d	Difference in % ^e [95 %-CI]
Improvement in 6-Minute Walk Distance ^f	100	50 (50.0)	100	20 (20.0)	2.49 [1.62; 3.82]	< 0.001	30.56 [17.54; 42.70]

a: Database Cutoff Date: 06DEC2022

b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous). Participants with missing assessment at week 24 not due to COVID-19 are considered a non-responder. Participants who missed assessment at week 24 due to COVID-19 are taken out of the population

c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy)

d: Two-sided p-value based on Wald test

e: Miettinen and Nurminen method stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy)

f: Fulfilled if the difference in participant's 6-minute walk distance at week 24 relative to 6-minute walk distance at baseline $\geq 40\text{m}$

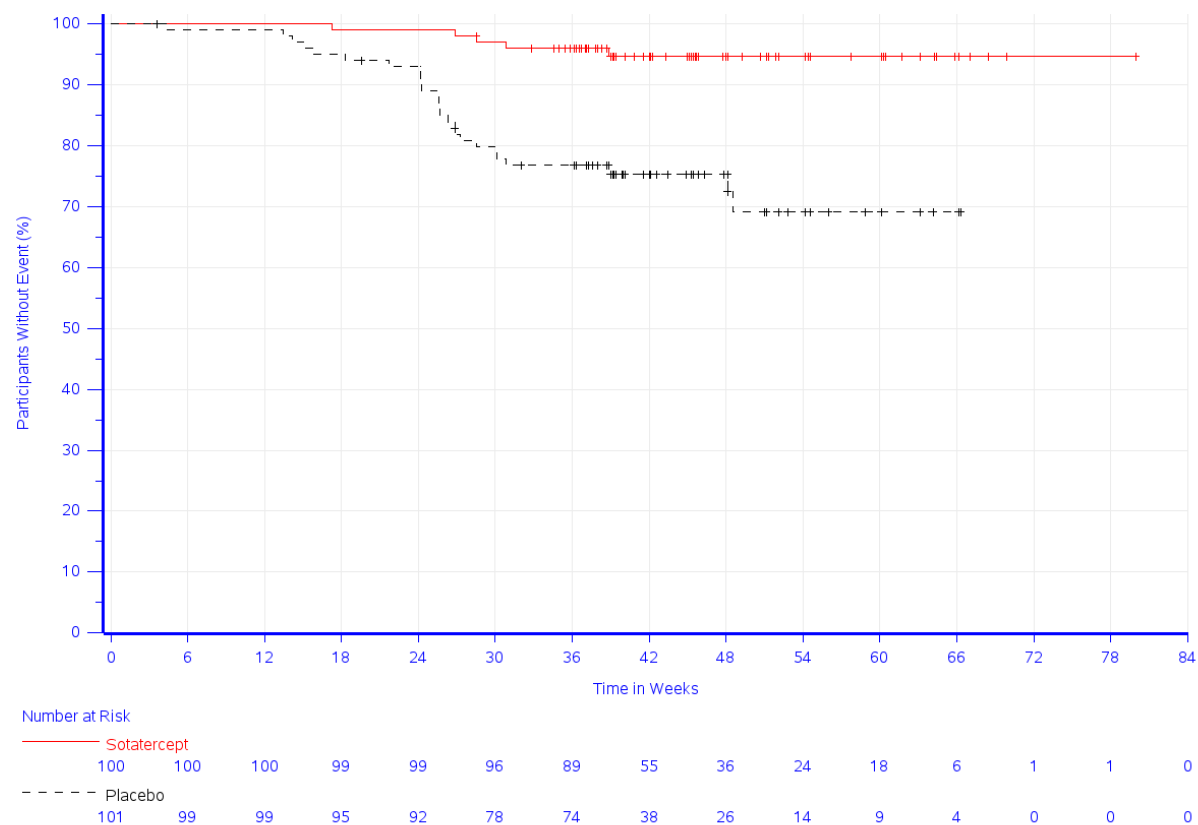
CI: Confidence Interval; COVID-19: Coronavirus Disease of 2019; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization

Tabelle A-7: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der 6MWD zu Woche 24 für die Subpopulation der Studie STELLAR – Veränderung gegenüber Baseline

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	N ^b	Median	Sotatercept vs. Placebo (Hodges-Lehmann Location Shift)		
		Imputed Mean (Min, Max) Across Imputed Datasets of Estimated Median ^c	Estimate (95 %-CI) ^d	ASE	p-Value ^e
Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters) at Week 24					
Sotatercept	100	39.0 (39.0, 39.0)	44.83 (27.95, 61.70)	8.61	<.001
Placebo	101	-2.2 (-5.5, 1.5)			
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022					
b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)					
c: Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data are imputed. Participants who had missing 6MWD at week 24 for reasons other than death or a clinical worsening event, a standard multiple imputation method was used to impute missing data used in computing change from baseline. Change from baseline in 6MWD at week 24 for participants who died was assigned a value of -2000 meters to receive the worst rank. Change from baseline in 6MWD at week 24 for participants who have missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed to -1000 meters to receive the next worst-rank.					
d: Hodges-Lehmann Location Shift from the placebo estimate, median of all paired differences between the two treatment arms					
e: Two-sided p-value based on the aligned rank stratified Wilcoxon test with treatment as a covariate stratified by the following covariates: WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy)					
6MWD: Six-Minute Walk Distance; ASE: Asymptotic Standard Error; CI: Confidence Interval; Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (when no imputation is performed); PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization					

Tabelle A-8: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod für die Subpopulation der Studie STELLAR - Hauptanalyse

	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}
Study: STELLAR (MK-7962-003)^a								
Time to First Clinical Worsening or Death ^f	100	5 (5.0)	Not reached [-; -]	101	26 (25.7)	Not reached [-; -]	0.17 [0.07; 0.46]	< 0.001
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the following covariates: WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Clinical Worsening includes endpoints of death, worsening related listing for lung and/or heart transplant, need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more, need for atrial septostomy, hospitalization for worsening of PAH (≥ 24 hours) and deterioration of PAH based on WHO FC and 6MWD 6MWD: Six-Minute Walk Distance; CI: Confidence Interval; G-BA: Joint Federal Committee; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization								



STELLAR (MK-7962-003) (Database Cutoff Date: 06DEC2022)
 Time to First Clinical Worsening or Death (includes endpoints of death, worsening related listing for lung and/or heart transplant, need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more, need for atrial septostomy, hospitalization for worsening of PAH (≥ 24 hours) and deterioration of PAH based on WHO FC and 6MWD)

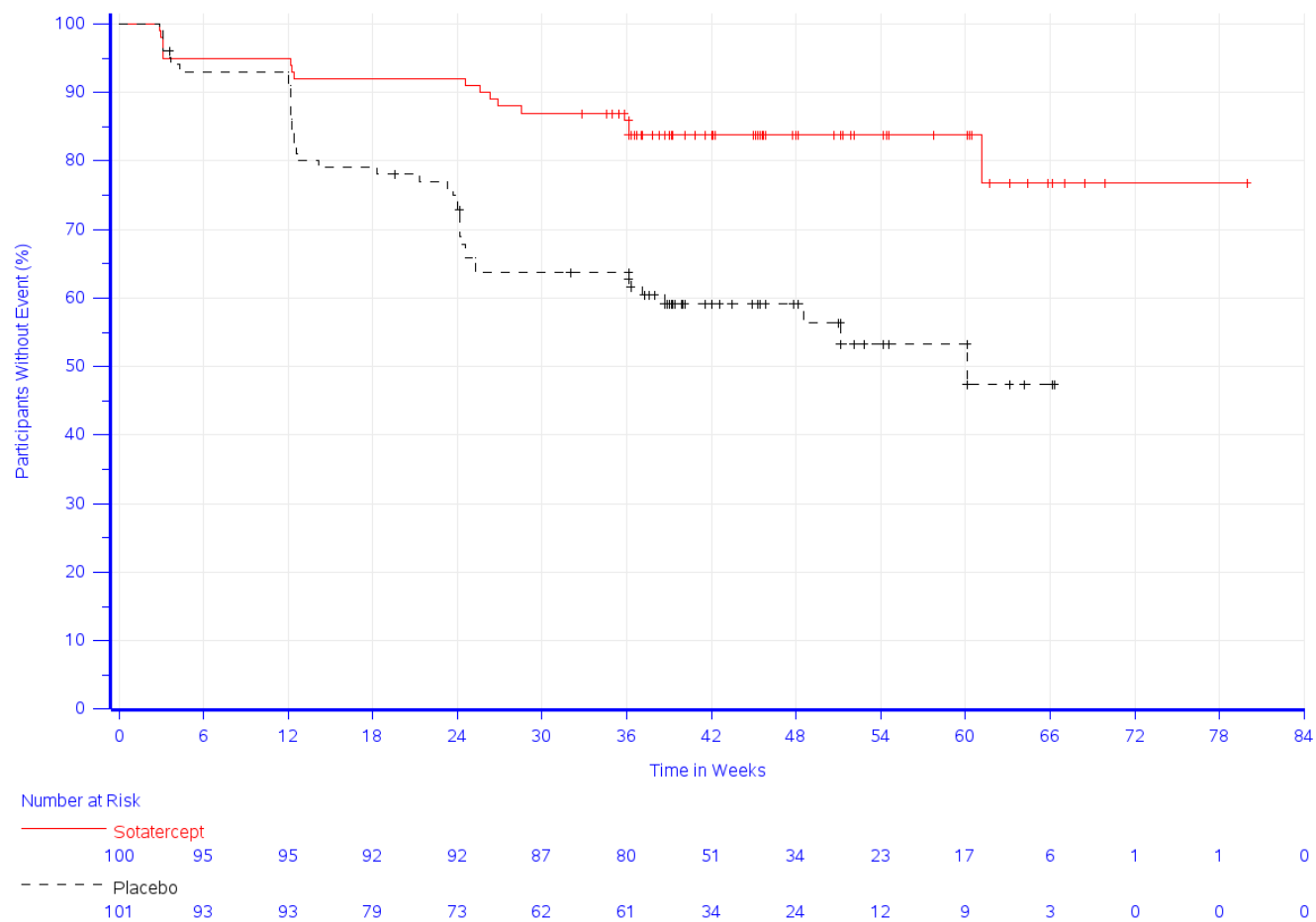
Abbildung A-1: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod für die Subpopulation der Studie STELLAR - Hauptanalyse

Tabelle A-9: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod getrennt nach den Einzelkomponenten für die Subpopulation der Studie STELLAR – Hauptanalyse

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept (N ^b = 100)	Placebo (N ^b = 101)
Clinical Worsening or Death First Event Included in Analysis^{c,d}, n (%)		
No event	95 (95.0)	75 (74.3)
Event	5 (5.0)	26 (25.7)
Death	1 (1.0)	2 (2.0)
Deterioration of PAH ^e	3 (3.0)	9 (8.9)
Need to initiate rescue PAH therapy/increase dose of infusion prostacyclin $\geq$ 10%	0 (0.0)	8 (7.9)
Need to initiate rescue PAH therapy/increase dose of infusion prostacyclin $\geq$ 10%, PAH-specific hospitalization ($\geq$ 24 hours), Deterioration of PAH	0 (0.0)	1 (1.0)
Need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more, Deterioration of PAH therapy ^e	0 (0.0)	1 (1.0)
PAH-specific hospitalization ($\geq$ 24 hours)	0 (0.0)	5 (5.0)
Worsening-related listing for lung and/or heart transplant	1 (1.0)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: A Participant can have more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening or death. The events are separated by a comma in the presented rows d: Clinical Worsening includes endpoints of death, worsening related listing for lung and/or heart transplant, need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin by 10% or more, need for atrial septostomy, hospitalization for worsening of PAH ($\geq$ 24 hours) and deterioration of PAH based on WHO FC and 6MWD e. Deterioration of PAH at any time relative to the baseline, is defined as occurrence of both events (even if they began at different times); worsened WHO FC and decrease in 6MWD by $\geq$ 15% confirmed by 2 tests at least 4 hours apart, but no more than 1 week) 6MWD: Six-Minute Walk Distance; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO FC: WHO Functional Class; WHO: World Health Organization		

Tabelle A-10: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod für die Subpopulation der Studie STELLAR - Sensitivitätsanalyse

	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	N ^b	Participants with Event n (%)	Median Time ^c in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^d	p-Value ^{d,e}
Study: STELLAR (MK-7962-003)^a								
Time to First Clinical Worsening or Death ^f	100	17 (17.0)	Not reached [-; -]	101	43 (42.6)	60.14 [38.71; -]	0.34 [0.19; 0.60]	< 0.001
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the following covariates: WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) e: Two-sided p-value using Wald test (Score test in case of zero event in one treatment group) f: Clinical Worsening includes endpoints of death, worsening related listing for lung and/or heart transplant, need for atrial septostomy, hospitalization for worsening of PAH (≥ 24 hours) and deterioration in 6MWD by ≥ 40m 6MWD: Six-Minute Walk Distance; CI: Confidence Interval; G-BA: Joint Federal Committee; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization								



STELLAR (MK-7962-003) (Database Cutoff Date: 06DEC2022)
 Time to First Clinical Worsening or Death (includes endpoints of death, worsening related listing for lung and/or heart transplant, need for atrial septostomy, hospitalization for worsening of PAH (≥ 24 hours) and deterioration in 6MWD by ≥ 40 m)

Abbildung A-2: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod für die Subpopulation der Studie STELLAR - Sensitivitätsanalyse

Tabelle A-11: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod getrennt nach den Einzelkomponenten für die Subpopulation der Studie STELLAR – Sensitivitätsanalyse

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept (N ^b = 100)	Placebo (N ^b = 101)
Clinical Worsening or Death First Event Included in Analysis^{c,d}, n (%)		
No event	83 (83.0)	58 (57.4)
Event	17 (17.0)	43 (42.6)
Death	1 (1.0)	1 (1.0)
Functional deterioration - 6MWD (decrease by ≥ 40 m from baseline)	16 (16.0)	39 (38.6)
PAH-specific hospitalization (≥ 24 hours)	0 (0.0)	2 (2.0)
PAH-specific hospitalization (≥ 24 hours), Functional deterioration - 6MWD (decrease by ≥ 40 m from baseline)	0 (0.0)	1 (1.0)
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: A Participant can have more than one assessment recorded for their first event of clinical worsening or death. The events are separated by a comma in the presented rows d: Clinical Worsening includes endpoints of death, worsening related listing for lung and/or heart transplant, need for atrial septostomy, hospitalization for worsening of PAH (≥ 24 hours) and deterioration in 6MWD by ≥ 40m e. Deterioration of PAH at any time relative to the baseline, is defined as occurrence of both events (even if they began at different times); worsened WHO FC and decrease in 6MWD by ≥ 15% confirmed by 2 tests at least 4 hours apart, but no more than 1 week) 6MWD: Six-Minute Walk Distance; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO FC: WHO Functional Class; WHO: World Health Organization		

Tabelle A-12: Rücklaufquoten für den Endpunkt Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala pre 6MWD-Test für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept (N ^b = 100)	Placebo (N ^b = 101)
Pre-6MWD Dyspnea Score (Borg CR10 Scale) Completion Percentages, n (%) ^c		
Baseline	98 (98.0)	101 (100.0)
Week 3	97 (97.0)	99 (98.0)
Week 12	95 (95.0)	97 (96.0)
Week 24	98 (98.0)	94 (93.1)
Baseline and Week 24	97 (97.0)	94 (93.1)
Week 36	90 (90.0)	82 (81.2)
Week 48	43 (43.0)	32 (31.7)
Week 60	24 (24.0)	12 (11.9)
Week 72	7 (7.0)	4 (4.0)
Week 84	1 (1.0)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Participants with non-missing assessment at the given visit 6MWD: Six-Minute Walk Distance; CR10: 10 Point Category Ratio scale		

Tabelle A-13: Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe um 15 % der Skalenspannweite gemäß Borg CR10-Skala pre 6MWD-Test für die Subpopulation der Studie STELLAR – Responderanalyse

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo		
	Participants with Event N ^b n (%)		Participants with Event N ^b n (%)		Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d	Difference in % ^e [95 %-CI]
Improvement in Pre-6MWD Dyspnea Score (Borg CR10 Scale) ^f	98	29 (29.6)	100	27 (27.0)	1.10 [0.70; 1.72]	0.686	2.70 [-10.03; 15.34]
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous), participants without missing assessment at both baseline and week 24 or missing at week 24 not due to COVID-19. Participants with missing assessment at week 24 not due to COVID-19 are considered a non-responder. Participants who missed assessment at week 24 due to COVID-19 are taken out of the population c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) d: Two-sided p-value based on Wald test e: Miettinen and Nurminen method stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) f: Fulfilled if a participant achieves improvement from baseline in Pre-6MWD Dyspnea Score assessed by Borg CR10 Scale (decrease $\geq 15\%$) at week 24 6MWD: Six-Minute Walk Distance; CI: Confidence Interval; COVID-19: Coronavirus Disease of 2019; CR10: 10 Point Category Ratio scale; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization							

Tabelle A-14: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala für die Subpopulation der Studie STELLAR – Veränderung gegenüber Baseline

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	N ^b	Median	Sotatercept vs. Placebo (Hodges-Lehmann Location Shift)		
		Imputed Mean (Min, Max) Across Imputed Datasets of Estimated Median ^c	Estimate (95 %-CI) ^d	ASE	p-Value ^e
Change from Baseline in Pre-6MWD Dyspnea Score (Borg CR10 Scale) at Week 24					
Sotatercept	97	n.a.	0.00 (-0.500, 0.000)	0.128	0.4680
Placebo	94	n.a.			
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022					
b: Number of participants: full analysis set population, participants without missing assessment at both baseline and week 24 among all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)					
c: Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data are imputed. n.a when no imputation is performed					
d: Hodges-Lehmann Location Shift from the placebo estimate, median of all paired differences between the two treatment arms					
e: Two-sided p-value based on the aligned rank stratified Wilcoxon test with treatment as a covariate stratified by the following covariates: WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy)					
6MWD: Six -Minute Walk Distance; ASE: Asymptotic Standard Error; CI: Confidence Interval; CR10: 10 Point Category Ratio scale; Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (when no imputation is performed); PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization					

Tabelle A-15: Ergebnisse für den Endpunkt Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala für die Subpopulation der Studie STELLAR – deskriptive Analyse im Studienverlauf

Pre-6MWD Dyspnea Score (Borg CR10 Scale)	Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	
	Sotatercept N ^b =100	Placebo N ^b =101
Baseline		
N ^c	98	101
Mean (SD)	2.8 (2.5)	3.0 (2.6)
Median (Q1; Q3)	1.0 (1.0; 5.0)	1.0 (1.0; 4.5)
Min; Max	1.0; 9.5	1.0; 12.0
Week 3		
N ^c	97	99
Mean (SD)	2.5 (2.4)	3.1 (2.8)
Median (Q1; Q3)	1.0 (1.0; 3.0)	1.0 (1.0; 5.0)
Min; Max	1.0; 10.0	1.0; 11.0
Week 12		
N ^c	95	97
Mean (SD)	2.2 (2.4)	3.3 (3.1)
Median (Q1; Q3)	1.0 (1.0; 3.0)	1.0 (1.0; 5.0)
Min; Max	1.0; 10.0	1.0; 15.0
Week 24		
N ^c	98	94
Mean (SD)	2.6 (2.7)	3.4 (3.4)
Median (Q1; Q3)	1.0 (1.0; 3.0)	1.0 (1.0; 5.0)
Min; Max	1.0; 13.0	1.0; 13.5
Week 36		
N ^c	90	82
Mean (SD)	2.1 (2.5)	3.4 (3.1)
Median (Q1; Q3)	1.0 (1.0; 1.0)	1.0 (1.0; 5.0)
Min; Max	1.0; 14.0	1.0; 14.0
Week 48		
N ^c	43	32
Mean (SD)	2.4 (2.4)	3.3 (3.0)

Median (Q1; Q3)	1.0 (1.0; 3.0)	1.0 (1.0; 5.0)
Min; Max	1.0; 11.0	1.0; 9.0
Week 60		
N ^c	24	12
Mean (SD)	3.1 (3.0)	3.6 (3.0)
Median (Q1; Q3)	1.0 (1.0; 6.5)	2.0 (1.0; 6.5)
Min; Max	1.0; 9.0	1.0; 9.0
Week 72		
N ^c	7	4
Mean (SD)	1.3 (0.8)	4.8 (2.1)
Median (Q1; Q3)	1.0 (1.0; 1.0)	5.0 (3.5; 6.0)
Min; Max	1.0; 3.0	2.0; 7.0
Week 84		
N ^c	1	0
Mean (SD)	3.0 (-)	- (-)
Median (Q1; Q3)	3.0 (3.0; 3.0)	- (-; -)
Min; Max	3.0; 3.0	-; -
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Number of participants with non-missing assessment at the given visit 6MWD: Six-Minute Walk Distance; CR10: 10 Point Category Ratio scale; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

Pre-6MWD Dyspnea Score (Borg CR10 Scale)

Abbildung A-3: Mittlere Werte für den Endpunkt Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala für die Subpopulation der Studie STELLAR im Studienverlauf

Tabelle A-16: Rücklaufquoten für den Endpunkt PAH-SYMPACT für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept (N ^b = 100)	Placebo (N ^b = 101)
PAH-SYMPACT Completion Percentages, n (%)^c		
Cardiopulmonary Symptoms Domain Score	84 (84.0)	86 (85.1)
Baseline	63 (63.0)	72 (71.3)
Week 24	74 (74.0)	67 (66.3)
Baseline and Week 24	53 (53.0)	53 (52.5)
Cardiovascular Symptoms Domain Score	84 (84.0)	86 (85.1)
Baseline	63 (63.0)	72 (71.3)
Week 24	74 (74.0)	67 (66.3)
Baseline and Week 24	53 (53.0)	53 (52.5)
Cognitive/Emotional Impacts Domain Score	86 (86.0)	88 (87.1)
Baseline	67 (67.0)	76 (75.2)
Week 24	72 (72.0)	65 (64.4)
Baseline and Week 24	53 (53.0)	53 (52.5)
Physical Impacts Domain Score	86 (86.0)	88 (87.1)
Baseline	67 (67.0)	76 (75.2)
Week 24	72 (72.0)	65 (64.4)
Baseline and Week 24	53 (53.0)	53 (52.5)
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022		
b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)		
c: Participants with non-missing assessment at the given parameter/visit. Every participant is counted a single time for each applicable row and column. During the study, a participant may have missed assessments at some visits but with an assessment for at least one visit. This explains why the parameter row counts may be higher than visits rows		
PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension - Symptoms and Impact		

Tabelle A-17: Ergebnisse für Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand gemäß PAH-SYMPACT (Kardiopulmonale Symptome) um 15 % der Skalenspannweite für die Subpopulation der Studie STELLAR – Responderanalyse

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo		
	N ^b	Participants with Event n (%)	N ^b	Participants with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d	Difference in % ^e [95 %-CI]
Improvement in PAH-SYMPACT: Cardiopulmonary Symptoms Domain Score ^f	63	25 (39.7)	72	20 (27.8)	1.34 [0.84; 2.15]	0.215	10.15 [-5.59; 25.89]
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous), participants without missing assessment at both baseline and week 24 or missing at week 24 not due to COVID-19. Participants with missing assessment at week 24 not due to COVID-19 are considered a non-responder. Participants who missed assessment at week 24 due to COVID-19 are taken out of the population c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) d: Two-sided p-value based on Wald test e: Miettinen and Nurminen method stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) f: Fulfilled if a participant achieves improvement from baseline in Cardiopulmonary Symptoms Domain Score of PAH-SYMPACT (decrease $\geq 15\%$) at week 24 CI: Confidence Interval; COVID-19: Coronavirus Disease of 2019; PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization							

Tabelle A-18: Ergebnisse für Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand gemäß PAH-SYMPACT (Kardiovaskuläre Symptome) um 15 % der Skalenspannweite für die Subpopulation der Studie STELLAR – Responderanalyse

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo		
	N ^b	Participants with Event n (%)	N ^b	Participants with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d	Difference in % ^e [95 %-CI]
Improvement in PAH-SYMPACT: Cardiovascular Symptoms Domain Score ^f	63	28 (44.4)	72	20 (27.8)	1.57 [0.98; 2.52]	0.059	15.51 [-0.66; 31.35]
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous), participants without missing assessment at both baseline and week 24 or missing at week 24 not due to COVID-19. Participants with missing assessment at week 24 not due to COVID-19 are considered a non-responder. Participants who missed assessment at week 24 due to COVID-19 are taken out of the population c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) d: Two-sided p-value based on Wald test e: Miettinen and Nurminen method stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) f: Fulfilled if a participant achieves improvement from baseline in Cardiovascular Symptoms Domain Score of PAH-SYMPACT (decrease $\geq 15\%$) at week 24 CI: Confidence Interval; COVID-19: Coronavirus Disease of 2019; PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization							

Tabelle A-19: Ergebnisse für Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand gemäß PAH-SYMPACT (Kardiopulmonale Symptome) für die Subpopulation der Studie STELLAR – Veränderung gegenüber Baseline

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	N ^b	Median	Sotatercept vs. Placebo (Hodges-Lehmann Location Shift)		
		Imputed Mean (Min, Max) Across Imputed Datasets of Estimated Median ^c	Estimate (95 %-CI) ^d	ASE	p-Value ^e
Change from Baseline in PAH-SYMPACT Cardiopulmonary Symptoms Domain Score at Week 24					
Sotatercept	100	-0.10 (-0.13, -0.06)	-0.10 (-0.306, 0.100)	0.103	0.2963
Placebo	101	-0.02 (-0.11, 0.08)			
Database Cutoff Date: 06DEC2022					
b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)					
c: Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data are imputed. Participants who had missing PAH-SYMPACT scores at Week 24 for reasons other than death or a clinical worsening event, a standard multiple imputation method was performed to impute missing data used in computing change from baseline. Change from baseline in PAH-SYMPACT scores at week 24 for participants who died was assigned as 200 to receive the worst rank. Change from baseline in PAH-SYMPACT scores at week 24 for participants who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 150 to receive the next worst-rank. n.a when no imputation is performed					
d: Hodges-Lehmann Location Shift from the placebo estimate, median of all paired differences between the two treatment arms					
e: Two-sided p-value based on the aligned rank stratified Wilcoxon test with treatment as a covariate stratified by the following covariates: WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy)					
ASE: Asymptotic Standard Error; CI: Confidence Interval; Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (when no imputation is performed); PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization					

Tabelle A-20: Ergebnisse für Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand gemäß PAH-SYMPACT (Kardiovaskuläre Symptome) für die Subpopulation der Studie STELLAR – Veränderung gegenüber Baseline

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	N ^b	Median	Sotatercept vs. Placebo (Hodges-Lehmann Location Shift)		
		Imputed Mean (Min, Max) Across Imputed Datasets of Estimated Median ^c	Estimate (95 %-CI) ^d	ASE	p-Value ^e
Change from Baseline in PAH-SYMPACT Cardiovascular Symptoms Domain Score at Week 24					
Sotatercept	100	-0.13 (-0.19, -0.09)	-0.14 (-0.314, 0.028)	0.087	0.0811
Placebo	101	0.00 (0.00, 0.04)			
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022					
b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)					
c: Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data are imputed. Participants who had missing PAH-SYMPACT scores at Week 24 for reasons other than death or a clinical worsening event, a standard multiple imputation method was performed to impute missing data used in computing change from baseline. Change from baseline in PAH-SYMPACT scores at week 24 for participants who died was assigned as 200 to receive the worst rank. Change from baseline in PAH-SYMPACT scores at week 24 for participants who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 150 to receive the next worst-rank. n.a when no imputation is performed					
d: Hodges-Lehmann Location Shift from the placebo estimate, median of all paired differences between the two treatment arms					
e: Two-sided p-value based on the aligned rank stratified Wilcoxon test with treatment as a covariate stratified by the following covariates: WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy)					
ASE: Asymptotic Standard Error; CI: Confidence Interval; Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (when no imputation is performed); PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization					

Tabelle A-21: Ergebnisse für den Endpunkt PAH-SYMPACT (Kardiopulmonale Symptome) für die Subpopulation der Studie STELLAR – deskriptive Analyse im Studienverlauf

PAH-SYMPACT: Cardiopulmonary Symptoms Domain Score	Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	
	Sotatercept N ^b =100	Placebo N ^b =101
Baseline		
N ^c	63	72
Mean (SD)	0.9 (0.6)	1.0 (0.5)
Median (Q1; Q3)	0.9 (0.5; 1.3)	1.0 (0.6; 1.4)
Min; Max	0.0; 2.3	0.0; 2.0
Week 24		
N ^c	74	67
Mean (SD)	0.8 (0.5)	1.0 (0.6)
Median (Q1; Q3)	0.7 (0.3; 1.1)	0.9 (0.5; 1.4)
Min; Max	0.0; 2.3	0.0; 2.8
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Number of participants with non-missing assessment at the given visit Max: Maximum; Min: Minimum; PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

Tabelle A-22: Ergebnisse für den Endpunkt PAH-SYMPACT (Kardiovaskuläre Symptome) für die Subpopulation der Studie STELLAR – deskriptive Analyse im Studienverlauf

PAH-SYMPACT: Cardiovascular Symptoms Domain Score	Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	
	Sotatercept N ^b =100	Placebo N ^b =101
Baseline		
N ^c	63	72
Mean (SD)	0.6 (0.5)	0.6 (0.5)
Median (Q1; Q3)	0.4 (0.1; 0.9)	0.4 (0.2; 0.9)
Min; Max	0.0; 2.2	0.0; 2.0
Week 24		
N ^c	74	67
Mean (SD)	0.3 (0.4)	0.5 (0.5)
Median (Q1; Q3)	0.2 (0.1; 0.6)	0.4 (0.1; 0.9)
Min; Max	0.0; 1.9	0.0; 2.3
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Number of participants with non-missing assessment at the given visit Max: Maximum; Min: Minimum; PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

PAH-SYMPACT: Cardiopulmonary Symptoms Domain Score

Abbildung A-4: Mittlere Werte für den Endpunkt PAH-SYMPACT (Kardiopulmonale Symptome) für die Subpopulation der Studie STELLAR im Studienverlauf

PAH-SYMPACT: Cardiovascular Symptoms Domain Score

Abbildung A-5: Mittlere Werte für den Endpunkt PAH-SYMPACT (Kardiovaskuläre Symptome) für die Subpopulation der Studie STELLAR im Studienverlauf

Tabelle A-23: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept (N ^b = 100)	Placebo (N ^b = 101)
EQ-5D VAS Completion Percentages, n (%)^c		
Baseline	73 (73.0)	77 (76.2)
Week 24	66 (66.0)	60 (59.4)
Baseline and Week 24	53 (53.0)	49 (48.5)
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Participants with non-missing assessment at the given visit EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visual Analog Scale		

Tabelle A-24: Ergebnisse für Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS um 15 % der Skalenspannweite für die Subpopulation der Studie STELLAR – Responderanalyse

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo		
	Participants with Event n (%)		Participants with Event n (%)		Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	p-Value ^d	Difference in % ^e [95 %-CI]
Improvement in EQ-5D VAS ^f	73	18 (24.7)	77	14 (18.2)	1.39 [0.71; 2.72]	0.340	6.88 [-6.53; 20.41]
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous), participants without missing assessment at both baseline and week 24 or missing at week 24 not due to COVID-19. Participants with missing assessment at week 24 not due to COVID-19 are considered a non-responder. Participants who missed assessment at week 24 due to COVID-19 are taken out of the population c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) d: Two-sided p-value based on Wald test e: Miettinen and Nurminen method stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) f: Fulfilled if a participant achieves improvement from baseline in EQ-5D VAS (increase $\geq 15\%$) at week 24 CI: Confidence Interval; COVID-19: Coronavirus Disease of 2019; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; VAS: Visual Analog Scale; WHO: World Health Organization							

Tabelle A-25: Ergebnisse für Verbesserung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS für die Subpopulation der Studie STELLAR – Veränderung gegenüber Baseline

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	N ^b	Median	Sotatercept vs. Placebo (Hodges-Lehmann Location Shift)		
		Imputed Mean (Min, Max) Across Imputed Datasets of Estimated Median ^c	Estimate (95 %-CI) ^d	ASE	p-Value ^e
Change from Baseline in EQ-5D VAS at Week 24					
Sotatercept	53	n.a.	3.00 (-3.000, 10.000)	3.316	0.3763
Placebo	49	n.a.			
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022					
b: Number of participants: full analysis set population, participants without missing assessment at both baseline and week 24 among all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)					
c: Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data are imputed. n.a when no imputation is performed					
d: Hodges-Lehmann Location Shift from the placebo estimate, median of all paired differences between the two treatment arms					
e: Two-sided p-value based on the aligned rank stratified Wilcoxon test with treatment as a covariate stratified by the following covariates: WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy)					
ASE: Asymptotic Standard Error; CI: Confidence Interval; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (when no imputation is performed); PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; VAS: Visual Analog Scale; WHO: World Health Organization					

Tabelle A-26: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für die Subpopulation der Studie STELLAR – deskriptive Analyse im Studienverlauf

EQ-5D VAS	Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	
	Sotatercept N ^b =100	Placebo N ^b =101
Baseline		
N ^c	73	77
Mean (SD)	69.1 (17.4)	65.4 (19.6)
Median (Q1; Q3)	70.0 (54.0; 80.0)	66.0 (54.0; 80.0)
Min; Max	30.0; 100.0	9.0; 100.0
Week 24		
N ^c	66	60
Mean (SD)	71.9 (19.1)	64.9 (20.9)
Median (Q1; Q3)	75.0 (58.0; 88.0)	69.0 (48.5; 84.0)
Min; Max	25.0; 100.0	24.0; 100.0
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Number of participants with non-missing assessment at the given visit EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation; VAS: Visual Analog Scale		

EQ-5D VAS

Abbildung A-6: Mittlere Werte für den Endpunkt EQ-5D VAS für die Subpopulation der Studie STELLAR im Studienverlauf

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Rücklaufquoten des PAH-SYMPACT können Tabelle 16 entnommen werden.

Tabelle A-27: Ergebnisse für Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß PAH-SYMPACT (Körperliche Auswirkungen) um 15 % der Skalenspannweite für die Subpopulation der Studie STELLAR – Responderanalyse

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Participants with Event n (%)	N ^b	Participants with Event n (%)	Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-CI]	Difference in % ^e [95 %-CI]
Improvement in PAH-SYMPACT: Physical Impacts Domain Score ^f	67	25 (37.3)	76	19 (25.0)	1.42 [0.87; 2.32]	0.157 10.92 [-4.14; 25.99]
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous), participants without missing assessment at both baseline and week 24 or missing at week 24 not due to COVID-19. Participants with missing assessment at week 24 not due to COVID-19 are considered a non-responder. Participants who missed assessment at week 24 due to COVID-19 are taken out of the population c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) d: Two-sided p-value based on Wald test e: Miettinen and Nurminen method stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) f: Fulfilled if a participant achieves improvement from baseline in Physical Impacts Domain Score of PAH-SYMPACT (decrease $\geq 15\%$) at week 24 CI: Confidence Interval; COVID-19: Coronavirus Disease of 2019; PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization						

Tabelle A-28: Ergebnisse für Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß PAH-SYMPACT (Kognitive/Emotionale Auswirkungen) um 15 % der Skalenspannweite für die Subpopulation der Studie STELLAR – Responderanalyse

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo		
	Participants with Event		Participants with Event		Risk Ratio/ Peto-Odds Ratio ^c	p-Value ^d	Difference in % ^e
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	[95 %-CI]		[95 %-CI]
Improvement in PAH-SYMPACT: Cognitive/Emotional Impacts Domain Score ^f	67	17 (25.4)	76	19 (25.0)	0.98 [0.56; 1.70]	0.937	-0.58 [-14.59; 13.85]
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous), participants without missing assessment at both baseline and week 24 or missing at week 24 not due to COVID-19. Participants with missing assessment at week 24 not due to COVID-19 are considered a non-responder. Participants who missed assessment at week 24 due to COVID-19 are taken out of the population c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is $\leq 1\%$ or $\geq 99\%$ in at least one cell, stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) d: Two-sided p-value based on Wald test e: Miettinen and Nurminen method stratified by WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy) f: Fulfilled if a participant achieves improvement from baseline in Cognitive/Emotional Impacts Domain Score of PAH-SYMPACT (decrease $\geq 15\%$) at week 24 CI: Confidence Interval; COVID-19: Coronavirus Disease of 2019; PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization							

Tabelle A-29: Ergebnisse für Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß PAH-SYMPACT (Körperliche Auswirkungen) für die Subpopulation der Studie STELLAR – Veränderung gegenüber Baseline

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	N ^b	Median	Sotatercept vs. Placebo (Hodges-Lehmann Location Shift)		
		Imputed Mean (Min, Max) Across Imputed Datasets of Estimated Median ^c	Estimate (95 %-CI) ^d	ASE	p-Value ^e
Change from Baseline in PAH-SYMPACT Physical Impacts Domain Score at Week 24					
Sotatercept	100	-0.13 (-0.28, 0.00)	-0.28 (-0.588, 0.028)	0.157	0.0471
Placebo	101	0.03 (0.00, 0.14)			
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022					
b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)					
c: Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data are imputed. Participants who had missing PAH-SYMPACT scores at Week 24 for reasons other than death or a clinical worsening event, a standard multiple imputation method was performed to impute missing data used in computing change from baseline. Change from baseline in PAH-SYMPACT scores at week 24 for participants who died was assigned as 200 to receive the worst rank. Change from baseline in PAH-SYMPACT scores at week 24 for participants who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 150 to receive the next worst-rank. n.a when no imputation is performed					
d: Hodges-Lehmann Location Shift from the placebo estimate, median of all paired differences between the two treatment arms					
e: Two-sided p-value based on the aligned rank stratified Wilcoxon test with treatment as a covariate stratified by the following covariates: WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy)					
ASE: Asymptotic Standard Error; CI: Confidence Interval; Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (when no imputation is performed); PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization					

Tabelle A-30: Ergebnisse für Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß PAH-SYMPACT (Kognitive/Emotionale Auswirkungen) für die Subpopulation der Studie STELLAR – Veränderung gegenüber Baseline

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	N ^b	Median	Sotatercept vs. Placebo (Hodges-Lehmann Location Shift)		
		Imputed Mean (Min, Max) Across Imputed Datasets of Estimated Median ^c	Estimate (95 %-CI) ^d	ASE	p-Value ^e
Change from Baseline in PAH-SYMPACT Cognitive/Emotional Impacts Domain Score at Week 24					
Sotatercept	100	0.00 (0.00, 0.00)	-0.06 (-0.327, 0.208)	0.136	0.6190
Placebo	101	0.00 (0.00, 0.02)			
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022					
b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)					
c: Average, minimum, and maximum of the medians across the imputed datasets if missing data are imputed. Participants who had missing PAH-SYMPACT scores at Week 24 for reasons other than death or a clinical worsening event, a standard multiple imputation method was performed to impute missing data used in computing change from baseline. Change from baseline in PAH-SYMPACT scores at week 24 for participants who died was assigned as 200 to receive the worst rank. Change from baseline in PAH-SYMPACT scores at week 24 for participants who had missing data due to a non-fatal clinical worsening event was imputed as 150 to receive the next worst-rank. n.a when no imputation is performed					
d: Hodges-Lehmann Location Shift from the placebo estimate, median of all paired differences between the two treatment arms					
e: Two-sided p-value based on the aligned rank stratified Wilcoxon test with treatment as a covariate stratified by the following covariates: WHO functional class (class II vs. III) and background PAH therapy (mono/double vs. triple therapy)					
ASE: Asymptotic Standard Error; CI: Confidence Interval; Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: not applicable (when no imputation is performed); PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; PAH: Pulmonary Arterial Hypertension; WHO: World Health Organization					

Tabelle A-31: Ergebnisse für den Endpunkt PAH-SYMPACT (Körperliche Auswirkungen) für die Subpopulation der Studie STELLAR – deskriptive Analyse im Studienverlauf

PAH-SYMPACT: Physical Impacts Domain Score	Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	
	Sotatercept N ^b =100	Placebo N ^b =101
Baseline		
N ^c	67	76
Mean (SD)	1.2 (0.9)	1.3 (0.8)
Median (Q1; Q3)	1.1 (0.6; 1.9)	1.1 (0.7; 1.7)
Min; Max	0.0; 3.3	0.0; 3.1
Week 24		
N ^c	72	65
Mean (SD)	0.9 (0.8)	1.2 (0.9)
Median (Q1; Q3)	0.7 (0.3; 1.4)	0.9 (0.6; 1.7)
Min; Max	0.0; 3.1	0.1; 3.7
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Number of participants with non-missing assessment at the given visit Max: Maximum; Min: Minimum; PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

Tabelle A-32: Ergebnisse für den Endpunkt PAH-SYMPACT (Kognitive/Emotionale Auswirkungen) für die Subpopulation der Studie STELLAR – deskriptive Analyse im Studienverlauf

PAH-SYMPACT: Cognitive/Emotional Impacts Domain Score	Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	
	Sotatercept N ^b =100	Placebo N ^b =101
Baseline		
N ^c	67	76
Mean (SD)	0.8 (0.8)	1.0 (0.8)
Median (Q1; Q3)	0.5 (0.3; 1.3)	0.8 (0.5; 1.5)
Min; Max	0.0; 2.8	0.0; 3.5
Week 24		
N ^c	72	65
Mean (SD)	0.7 (0.7)	1.0 (0.8)
Median (Q1; Q3)	0.5 (0.3; 1.0)	0.8 (0.5; 1.3)
Min; Max	0.0; 2.5	0.0; 3.3
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: full analysis set population, all participants randomized at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Number of participants with non-missing assessment at the given visit Max: Maximum; Min: Minimum; PAH-SYMPACT: Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation		

PAH-SYMPACT: Physical Impacts Domain Score

Abbildung A-7: Mittlerere Werte für den Endpunkt PAH-SYMPACT (Körperliche Auswirkungen) für die Subpopulation der Studie STELLAR im Studienverlauf

PAH-SYMPACT: Cognitive/Emotional Impacts Domain Score

Abbildung A-8: Mittlere Werte für den Endpunkt PAH-SYMPACT (Kognitive/Emotionale Auswirkungen) für die Subpopulation der Studie STELLAR im Studienverlauf

Nebenwirkungen

Tabelle A-33: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Participants with Event n (%)		Sotatercept vs. Placebo	
	Sotatercept (N ^b =100)	Placebo (N ^b =101)	Relative Risk [95 %-CI] ^c	p-Value ^d
Adverse Events	93 (93.00)	95 (94.06)	0.99 [0.92; 1.06]	0.7607
Serious Adverse Events	19 (19.00)	31 (30.69)	0.62 [0.38; 1.02]	0.0558
Severe Adverse Events	12 (12.00)	20 (19.80)	0.61 [0.31; 1.17]	0.1316
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	3 (3.00)	5 (4.95)	0.61 [0.15; 2.47]	0.4805
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: safety set population, all participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Based on 2x2 contingency table, using Wald confidence interval. In case no participant with event in one treatment group, a correction factor (+0.5) is applied to all cells [of the 2x2 contingency table] and Wald modified confidence interval is presented. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.' d: Based on Cochran-Mantel-Haenszel test. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.' CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible)				

Tabelle A-34: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Participants with Event n (%)		Sotatercept vs. Placebo		
	Sotatercept (N ^c =100)	Placebo (N ^c =101)	Relative Risk [95 %-CI] ^d	p-Value ^e	Adjusted p-Value ^f
Adverse Events by SOC and PT^b					
Blood and lymphatic system disorders	8 (8.00)	16 (15.84)	0.51 [0.23; 1.13]	0.0873	0.2446
Cardiac disorders	18 (18.00)	19 (18.81)	0.96 [0.53; 1.71]	0.8822	0.8958
Ear and labyrinth disorders	7 (7.00)	12 (11.88)	0.59 [0.24; 1.43]	0.2381	0.4233
Eye disorders	14 (14.00)	6 (5.94)	2.36 [0.94; 5.89]	0.0569	0.2277
Gastrointestinal disorders	38 (38.00)	31 (30.69)	1.24 [0.84; 1.82]	0.2765	0.4424
Diarrhoea	14 (14.00)	10 (9.90)	1.41 [0.66; 3.03]	0.3714	n.s.
Nausea	14 (14.00)	12 (11.88)	1.18 [0.57; 2.42]	0.6553	n.s.
General disorders and administration site conditions	32 (32.00)	26 (25.74)	1.24 [0.80; 1.93]	0.3288	0.4494
Fatigue	14 (14.00)	8 (7.92)	1.77 [0.78; 4.03]	0.1686	n.s.
Infections and infestations	68 (68.00)	57 (56.44)	1.20 [0.97; 1.50]	0.0917	0.2446
COVID-19	32 (32.00)	25 (24.75)	1.29 [0.83; 2.02]	0.2556	n.s.
Nasopharyngitis	8 (8.00)	10 (9.90)	0.81 [0.33; 1.96]	0.6378	n.s.
Urinary tract infection	10 (10.00)	3 (2.97)	3.37 [0.95; 11.87]	0.0433	n.s.
Injury, poisoning and procedural complications	18 (18.00)	14 (13.86)	1.30 [0.68; 2.47]	0.4238	0.4843
Investigations	20 (20.00)	15 (14.85)	1.35 [0.73; 2.48]	0.3371	0.4494
Metabolism and nutrition disorders	22 (22.00)	23 (22.77)	0.97 [0.58; 1.62]	0.8958	0.8958
Musculoskeletal and connective tissue disorders	32 (32.00)	16 (15.84)	2.02 [1.19; 3.44]	0.0074	0.1179
Nervous system disorders	36 (36.00)	23 (22.77)	1.58 [1.01; 2.46]	0.0400	0.2132
Dizziness	13 (13.00)	6 (5.94)	2.19 [0.87; 5.53]	0.0880	n.s.
Headache	25 (25.00)	16 (15.84)	1.58 [0.90; 2.77]	0.1080	n.s.
Psychiatric disorders	10 (10.00)	5 (4.95)	2.02 [0.72; 5.70]	0.1742	0.3485
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	38 (38.00)	29 (28.71)	1.32 [0.89; 1.97]	0.1636	0.3485
Dyspnoea	2 (2.00)	11 (10.89)	0.18 [0.04; 0.81]	0.0106	0.0106
Epistaxis	22 (22.00)	3 (2.97)	7.41 [2.29; 23.96]	<0.0001	0.0001
Skin and subcutaneous tissue disorders	35 (35.00)	21 (20.79)	1.68 [1.06; 2.68]	0.0250	0.2002
Telangiectasia	20 (20.00)	6 (5.94)	3.37 [1.41; 8.03]	0.0031	0.0046
Vascular disorders	14 (14.00)	10 (9.90)	1.41 [0.66; 3.03]	0.3714	0.4571
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022					
b: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more treatment groups					
c: Number of participants: safety set population, all participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)					
d: Based on 2x2 contingency table, using Wald confidence interval. In case no participant with event in one treatment group, a correction factor (+0.5) is applied to all cells [of the 2x2 contingency table] and Wald modified confidence interval is presented. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.'					

e: Based on Cochran-Mantel-Haenszel test. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.'

f: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure (dFDR) for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., 'n.s.') is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the dFDR procedure. Adjusted p-values should be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed

CI: Confidence Interval; FDR: False Discovery Rate; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.s.: Non-Significant (adjusted p-value ≥ 0.05); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

Tabelle A-35: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Participants with Event n (%)		Sotatercept vs. Placebo		
	Sotatercept (N ^c =100)	Placebo (N ^c =101)	Relative Risk [95 %-CI] ^d	p-Value ^e	Adjusted p-Value ^f
Serious Adverse Events by SOC and PT^b					
Cardiac disorders	2 (2.00)	7 (6.93)	0.29 [0.06; 1.36]	0.0918	0.2755
Infections and infestations	8 (8.00)	5 (4.95)	1.62 [0.55; 4.77]	0.3806	0.5710
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (5.00)	6 (5.94)	0.84 [0.27; 2.67]	0.7700	0.7700
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence $\geq 5\%$ or (incidence $\geq 1\%$ and in at least 10 participants) in one or more treatment groups c: Number of participants: safety set population, all participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) d: Based on 2x2 contingency table, using Wald confidence interval. In case no participant with event in one treatment group, a correction factor (+0.5) is applied to all cells [of the 2x2 contingency table] and Wald modified confidence interval is presented. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.' e: Based on Cochran-Mantel-Haenszel test. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.' f: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure (dFDR) for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., 'n.s.') is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the dFDR procedure. Adjusted p-values should be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed CI: Confidence Interval; FDR: False Discovery Rate; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.s.: Non-Significant (adjusted p-value ≥ 0.05); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class					

Tabelle A-36: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Participants with Event n (%)		Sotatercept vs. Placebo		
	Sotatercept (N ^c =100)	Placebo (N ^c =101)	Relative Risk [95 %-CI] ^d	p-Value ^e	Adjusted p-Value ^f
Severe Adverse Events by SOC and PT ^b					
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (4.00)	8 (7.92)	0.51 [0.16; 1.62]	0.2420	0.2420
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence $\geq 5\%$ or (incidence $\geq 1\%$ and in at least 10 participants) in one or more treatment groups c: Number of participants: safety set population, all participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) d: Based on 2x2 contingency table, using Wald confidence interval. In case no participant with event in one treatment group, a correction factor (+0.5) is applied to all cells [of the 2x2 contingency table] and Wald modified confidence interval is presented. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.' e: Based on Cochran-Mantel-Haenszel test. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.' f: Adjusted p-values for treatment comparisons of adverse events at the SOC level were computed using the FDR procedure, and they were computed using the double FDR procedure (dFDR) for comparisons of adverse events at the PT level. Not significant (i.e., 'n.s.') is reported for PTs in a SOC when the SOC did not meet the threshold p-value criteria in the first step of the dFDR procedure. Adjusted p-values should be used for evaluating the results in order to reduce the number of false discoveries (i.e., statistical findings) when numerous statistical tests are performed CI: Confidence Interval; FDR: False Discovery Rate; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.s.: Non-Significant (adjusted p-value ≥ 0.05); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class					

Tabelle A-37: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Participants with Event n (%)	
	Sotatercept (N ^c =100)	Placebo (N ^c =101)
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by SOC and PT^b		
Participants with one or more adverse events	3 (3.00)	5 (4.95)
Cardiac disorders	1 (1.00)	0 (0.00)
Acute myocardial infarction	1 (1.00)	0 (0.00)
Immune system disorders	1 (1.00)	0 (0.00)
Sarcoidosis	1 (1.00)	0 (0.00)
Infections and infestations	0 (0.00)	1 (0.99)
Sepsis	0 (0.00)	1 (0.99)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0 (0.00)	1 (0.99)
Abortion	0 (0.00)	1 (0.99)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.00)	3 (2.97)
Haemoptysis	1 (1.00)	0 (0.00)
Pulmonary arterial hypertension	0 (0.00)	1 (0.99)
Pulmonary hypertension	0 (0.00)	1 (0.99)
Respiratory failure	0 (0.00)	1 (0.99)
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022		
b: A SOC or specific adverse event appears on this report only if its incidence is > 0% in one or more treatment groups		
c: Number of participants: safety set population, all participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous)		
PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class		

Tabelle A-38: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von Interesse für die Subpopulation der Studie STELLAR

Study: STELLAR (MK-7962-003) ^a	Participants with Event n (%)		Sotatercept vs. Placebo	
	Sotatercept (N ^b =100)	Placebo (N ^b =101)	Relative Risk [95 %-CI] ^c	p-Value ^d
Serious Adverse Events of Special Interest	0	0	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Severe Adverse Events of Special Interest	0	0	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Serious Adverse Events of Interest	8 (8.00)	9 (8.91)	0.90 [0.36; 2.23]	0.8169
Severe Adverse Events of Interest	5 (5.00)	6 (5.94)	0.84 [0.27; 2.67]	0.7700
a: Database Cutoff Date: 06DEC2022 b: Number of participants: safety set population, all participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at German sites regardless of background PAH therapy received and all other participants randomized and received at least 1 dose of study treatment at non-German sites who did not receive background PAH therapy Treprostinil (route of administration: subcutaneous, intravenous, inhalation or oral) or Epoprostenol (route of administration: subcutaneous or intravenous) c: Based on 2x2 contingency table, using Wald confidence interval. In case no participant with event in one treatment group, a correction factor (+0.5) is applied to all cells [of the 2x2 contingency table] and Wald modified confidence interval is presented. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.' d: Based on Cochran-Mantel-Haenszel test. In case no participant or all participants with event in both treatment groups, report 'n.a.' AEOf: Adverse Events of Interest; AESI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible)				

5.2 Stellungnahme: Johnson & Johnson

Datum	20.12.2024
Stellungnahme zu	Sotatercept/WINREVAIR® (Vorgangsnummer 2024-09-15-D-1104)
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 16. Dezember 2024 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Sotatercept des pharmazeutischen Herstellers MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Sotatercept (WINREVAIR®) 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. Johnson & Johnson nimmt als Zulassungsinhaber der zugelassenen Substanzen Macitentan (OPSUMIT®), FDC Macitentan/Tadalafil (Yuvanci®), sowie Selexipag (UPTRAVI®) Stellung. Für Macitentan laufen derzeit klinische Studien im Indikationsgebiet PAH.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.1.9	Anmerkung zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie <u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u> <i>„Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie STELLAR nicht umgesetzt</i> <i>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.“</i>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Laut den internationalen ESC/ERS-Leitlinien von 2022 (die dem deutschen Versorgungskontext entsprechen) sind parenterale Prostazyklin-Analoga für Patienten mit intermediate-high risk und high risk empfohlen. Intermediate-high risk Patienten sind zum überwiegenden Teil in WHO FC III und sind daher auch für die Behandlung mit Sotatercept indiziert (1). Daher sind Prostazykline nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse als Teil der zweckmäßigen Therapie anzusehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie sollte um parenterale Prostazykline ergänzt werden.	Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dem aktuellen Stellenwert der parenteralen Prostazyklin-Analoga in der Versorgung Rechnung getragen. Diese waren bislang nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften werden die parenteralen Prostazylin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil mittlerweile regelhaft in der klinischen Praxis zur Behandlung von PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO-Funktionsklasse III eingesetzt. Auch auf Basis der oben genannten Leitlinie lassen sich Therapieempfehlungen für diese Wirkstoffe ableiten. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Wirkstoffe Epoprostenol und Treprostinil in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen und diese somit an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Literaturverzeichnis

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 *ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Heart J. 2022;43(38):3618-3731.

5.3 Stellungnahme: AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	23.12.2024
Stellungnahme zu	Sotatercept /2024-09-15-D-1104
Stellungnahme von	AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 16.12.2024 die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Sotatercept, Handelsname WINREVAIR®, in Kombination mit anderen Therapien zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) in der folgenden Indikation veröffentlicht: • Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-Funktionsklasse (FK) II – III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit [1]. <i>AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH</i> ist ein pharmazeutisches Unternehmen (pU) mit Schwerpunkt seltene und schwerwiegende Leiden. Da unser parenterales Treprostinil (Handelsname: Tresuvi®), zugelassen zur Behandlung der idiopathischen oder familiären PAH bei Patienten der New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse III [2], in der relevanten Indikation der Arzneimittelrichtlinie vertreten ist, beteiligt sich <i>AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH</i> an diesem Stellungnahmeverfahren. Aus der Sicht eines Unternehmens, das sich mit Treprostinil (Tresuvi®) auf die Behandlung schwerer (WHO-Funktionsklasse (WHO-FK) III) und komplexer Formen der PAH spezialisiert hat, betrachten wir die Einführung von Sotatercept als vielversprechende Ergänzung innerhalb des Therapiealgorithmus. Sotatercept bietet eine weitere Behandlungsoption durch Modulation des BMPRII/TGF-β-Signalwegs	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und adressiert das pulmonal-vaskuläre Remodeling bei PAH. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass Sotatercept zusätzliches Therapiepotenzial bei bestimmten Patientengruppen im mittleren Risikobereich (WHO-FK II und III) bietet [3].	
Sotatercept Einordnung im Therapiealgorithmus Es ist zu betonen, dass Sotatercept als ergänzende Behandlungsoption verstanden werden soll und nicht als Ersatz etablierter Therapieansätze. Im Therapiealgorithmus, wie von Chin et al. [4] in den Proceedings des 7. Welt PH Symposiums (WSPH 2024) beschrieben, wird Sotatercept nach dem ersten Follow-up für Patientengruppen mit intermediär-niedrigem, intermediär-hohem und (persistierendem) hohem Risiko empfohlen. Sotatercept fügt dem Therapiealgorithmus eine zusätzliche Säule hinzu, die sich vor allem auf das pulmonal-vaskuläre Remodeling konzentriert und dabei keinen Effekt auf den kardialen Output und somit Funktion des Herzens hat. Die fehlenden Auswirkungen auf die Herzleistung zeigen, dass die Reduktion des pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR) durch einen anderen Mechanismus erreicht wird als durch derzeit zugelassene PAH-Therapien [5]. Die langfristigen Effekte von Sotatercept auf die Hämodynamik und das Überleben sind demnach noch unklar [3, 5]. Es ist zu begrüßen, dass mit Sotatercept eine wertvolle Ergänzung in der medikamentösen PAH-Therapie besteht. Die Einführung sollte jedoch nicht als Ersatz für bewährte, insbesondere andere parenterale Therapiesäulen verstanden werden, sondern vielmehr als eine zusätzliche Behandlungsoption im Bereich der Kombinationstherapie. Diese Sichtweise entspricht den aktuellen und zukünftigen	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Empfehlungen zur PAH-Therapie, die eine Kombinationstherapie verschiedener Medikamentenklassen zur maximalen Stabilisierung und Unterstützung der Patienten betont [6]. Demzufolge ist die spezifische Rolle von Sotatercept im Sinne einer ergänzenden Therapie klar zu differenzieren, um die sichere und zielgerichtete Anwendung für die verschiedenen Patientengruppen zu gewährleisten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, 19, 20, 21, 22, 23, 31, 32	Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vor dem Hintergrund fehlender Therapieoptimierung In der STELLAR Studie von Hoepfer et al. wurde der Vergleich von Sotatercept mit Placebo jeweils zu einer Hintergrundtherapie der PAH untersucht [3]. Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet: <i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Auswahl folgender Therapien:</i> 1. <i>Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)</i> 2. <i>Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)</i> 3. <i>Prostazyklin-Analoga (Iloprost)</i> 4. <i>Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)</i> 5. <i>Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat)</i>	In der Gesamtschau erachtet es der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als angemessen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil), selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) sowie Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (Riociguat) zu bestimmen.

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In STELLAR erhielten jedoch ca. 40% der Patienten in beiden Studienarmen eine Therapie mit parenteralen Prostazyklin-Analoga, hierunter parenterales Treprostinil und Epoprostenol zur intravenösen (i.v.) und subkutanen (s.c.) Anwendung. Die Hintergrundtherapie in beiden Studienarmen – sowohl im Sotatercept- als auch im Placebo-Arm – wurde über die Studiendauer, abgesehen von gelegentlichen Dosisanpassungen, nicht verändert oder eskaliert [3]. Dies ist im Kontext moderner Therapiealgorithmen [4, 6] für die PAH als Defizit anzusehen. Die aktuellen Leitlinien von ESC/ERS aus dem Jahr 2022 unterstützen die Verwendung der parenteralen Prostazyklin-Therapie als Zusatztherapie für Patienten mit PAH, die bei Erstdiagnose einen hohen Risikostatus aufweisen oder nach Beginn einer Ersttherapie einen intermediär-hohen bis hohen Risikostatus beibehalten [6]. Im Therapiealgorithmus von Chin et al. [4] wird der Einsatz von parenteralen (i.v./s.c.) Prostazyklinen bereits bei Erstdiagnose in Nicht-Hochrisiko Patienten empfohlen, die hämodynamisch stark beeinträchtigt sind und/oder eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion aufweisen. Weiterhin gibt es aktuelle klinische Evidenz, die den Einsatz parenteraler Prostazykline in Patienten im intermediären Risikobereich (niedrig und hoch) stützt und damit die	Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der genannten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist. Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Empfehlung der jüngsten Leitlinien untermauern, parenterale Prostazykline bereits im intermediären Risikobereich zu verabreichen [8]. Dies unterstreicht die wichtige Rolle der frühen parenteralen Prostazyklintherapie in der Dreifachkombination (Endothelin-Rezeptorantagonist (ERA) + Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5i) + i.v./s.c. Prostazyklin-Analoga), da dies eine akute Entlastung des rechten Ventrikels, das rechtsventrikuläre „Reverse Remodeling“ (RVRR), eine langfristig strukturelle und funktionelle Verbesserungen des Herzens [9], sowie eine Verbesserung der pulmonalen Drücke und Hämodynamik [10, 11, 12] und in der Folge des Langzeitüberlebens ermöglicht [10, 13, 14]. Demzufolge empfehlen die aktuellen Leitlinien ausdrücklich die zeitgerechte Intensivierung der Therapie bei Patienten mit intermediär-hohem oder hohem Risiko (hierunter auch Patienten mit WHO-FK II-III möglich) mit parenteralen Prostazyklin-Analoga [6]. Durch die Entscheidung des pU, in der STELLAR-Studie auf eine Therapieeskalation zu verzichten, ergibt sich ein methodisches Problem in Bezug auf die Wahl der Vergleichstherapie: Die STELLAR-Studie berücksichtigt parenterale Prostazyklin-Therapien als Teil der Hintergrundtherapie, ohne jedoch deren Einsatz zu optimieren. Dies	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	steht, wie oben ausgeführt, im Widerspruch zu aktuellen klinischen Algorithmen, die eine frühzeitige und indikationsgerechte Eskalation dieser Therapien bei schwerer erkrankten PAH Patienten vorschreiben. Besonders im Placebo-Arm, in dem Patienten lediglich eine unveränderte Hintergrundtherapie erhielten, ist dieser Ansatz zu hinterfragen. Diese Patienten wurden möglicherweise nicht ausreichend behandelt, obwohl eine Eskalation auf intensivere Therapien – wie der frühzeitige Einsatz parenteraler Prostazykline – laut aktueller Evidenz und Leitlinien indiziert gewesen wäre [6]. Die fehlende Anpassung der Therapie könnte dazu geführt haben, dass Patienten im Placebo-Arm nicht die optimale, an ihren Risikostatus angepasste, Therapie erhalten haben. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die fehlende Möglichkeit zur Therapieoptimierung in der STELLAR-Studie – insbesondere im Placebo-Arm – nicht nur eine potenzielle Benachteiligung für die betroffenen Patienten darstellt, sondern auch die Vergleichbarkeit und Validität der Ergebnisse infrage stellen könnte. Die Wahl der Prostazyklin-basierten Hintergrundtherapie als Vergleichstherapie ist daher nicht optimal, da deren Nutzen nur bei einer leitliniengerechten und dynamischen Anwendung vollständig zur Geltung kommt.	Auch hinsichtlich der optimalen Einstellung der PAH-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn bestehen einige Unklarheiten. Zum einen ist nicht bekannt, inwieweit den Patientinnen und Patienten physiotherapeutische Maßnahmen (z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) in ausreichendem Maße zur Verfügung standen. Überdies wäre bei 4,9 % der Personen im Interventionsarm sowie bei 9,4 % der Teilnehmenden im Vergleichsarm zu Studienbeginn eine zusätzliche medikamentöse Therapie grundsätzlich in Frage gekommen. Darüber hinaus konnte die zulassungsformale Anwendung der PAH-Hintergrundtherapien nicht vollständig überprüft werden, da nur begrenzte Informationen zur eingesetzten Dosierung vorlagen. Somit bestehen insgesamt Unsicherheiten dahingehend, ob die individualisierte Therapie für alle Studienteilnehmenden im Vergleichsarm sachgerecht umgesetzt wurde.

Stellungnehmer: AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassung: Anerkennung der Position der Prostazykline Die Nutzenbewertung sollte reflektieren, dass parenterale Prostazyklin-Analoga nicht ausschließlich bei fortgeschrittener PAH eingesetzt werden, sondern auch in früheren Stadien relevant sind. Differenzierung der Position von Sotatercept Sotatercept sollte klar als Ergänzung zu bestehenden Therapien und nicht als vorgezogene Alternative zu parenteralen Prostazyklin-Analoga betrachtet werden. Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderungen	

Literaturverzeichnis

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation Winrevair® (Sotatercept) 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: August 2024.
2. AOP Oprhan Pharmaceuticals GmbH DE-Ismaning. Fachinformation Tresuvi® (Trepstinil) 10mg Infusionslösung. Stand der Information: März 2024.
3. Hoeper, M. M., Badesch, D. B., Ghofrani, A., Gibbs, S. R. (2023). Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 388(16):1478-1490.
4. Chin, K. M., Gaine, S. P., Jing, Z.C., Mathai, S. C. (2024). Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 64(4):2401325.
5. Souza, R., Badesch, D. B., Ghofrani, A. H., Gibbs, S. R. (2023). Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. *European Respiratory Journal*, 62(3):2301107.
6. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., Badagliacca, R., Berger, R.M.F., Brida, M. et al. (2022). ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 43(38):3618–731.
7. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A. et al. (2016). 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 37(1):67–119.
8. Vaidya, A., Sketch, M.R., Broderick, M. et al. (2024). Parenteral prostacyclin utilization in patients with pulmonary arterial hypertension in the intermediate-risk strata: a retrospective chart review and cross-sectional survey. *BMC Pulm Med*, 24(1):574.
9. D'Alto, M., Badagliacca, R., Argiento, P., & Romeo, E. (2020). Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 157(2):376-383
10. Badagliacca, R., Vizza, C. D., Lang, I., Sadushi-Kolici, R. (2022). Pulmonary pressure recovery in idiopathic, hereditary and drug and toxin-induced pulmonary arterial hypertension: determinants and clinical impact. *Vascular Pharmacology*, 146:107099
11. Papa, S., Scoccia, G., Serino, G., & Adamo, F. (2023). Impact of Parenteral Prostanoids in Pulmonary Arterial Hypertension: The Relevance of Timing. *Journal of Clinical Medicine*, 12(21):6840
12. Vizza, C. D., Lang, I., Badagliacca, R., Benza, R. L. (2022). Aggressive Afterload Lowering to Improve the Right Ventricle: A New Target for Medical Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205(7):751-760.
13. Badagliacca, R., Poscia, R., Pezzuto, B., Papa, S. (2017). Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 1053-2498(17)32041-7.
14. Boucly, A., Savale, L., Jais, X., Bauer, F. (2020). Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(7):842-854.

5.4 Stellungnahme: Ferrer Deutschland

Datum	<< 23.Dezember.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Sotatercept/Winrevair >>
Stellungnahme von	<< <i>Ferrer Deutschland</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ferrer Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Sotatercept argumentiert der GBA, dass die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol zwar für die WHO- / NYHA-Klasse III zugelassen sind, jedoch davon ausgegangen wird, 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. Ferrer Deutschland vertritt die Meinung, dass parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga bei Patientinnen und Patienten mit WHO- / NYHA-Klasse III unter bestimmten Bedingungen Anwendung finden. Gemäß der Europäischen ESC/ERS Leitlinie für die Diagnose und Behandlung von PAH [1] und der daran anknüpfenden deutschen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [2], kann eine initiale Dreifach-Kombinationstherapie mit i.v./s.c. Prostazyklin-Analoga auch bei Patienten mit intermediärem Risiko, aber schwerer hämodynamischer Beeinträchtigung (z.B. RAP ≥ 20 mmHg, Herzindex $< 2,0$ l/min/m², SVI < 31 ml/m², und/oder PVR ≥ 12 WE) erwogen werden. [1,2] Des Weiteren soll für Patientinnen und Patienten mit intermediärem und hohem Risiko, welche bereits orale Therapien erhalten, die	Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der genannten relevanten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist. Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen. Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dem aktuellen Stellenwert der parenteralen Prostazyklin-Analoga in der Versorgung Rechnung getragen. Diese waren bislang nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften werden die parenteralen Prostazyklin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil mittlerweile regelhaft in der klinischen Praxis zur Behandlung von PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO-Funktionsklasse III eingesetzt. Auch auf Basis der relevanten Leitlinie lassen sich Therapieempfehlungen für diese Wirkstoffe ableiten.

Stellungnehmer: Ferrer Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinzunahme von parenteralen Prostazyklin-Analoga und eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden. [1,2] Abschließend zeigt auch die von der DGf Kardiologie, der DGf Innere Medizin, der DGf Pneumologie, der Dt. Hochdruckliga und der DGf Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen durchgeführte ad hoc Analyse des COMPERA-Registers, dass im Therapie-Regime von Patientinnen und Patienten der WHO-FC II und III bis zu 5% der Patientengruppe parenterale Prostazyklin-Analoga erhalten. [3] Basierend auf den in den Leitlinien empfohlenen Therapien für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risiko und WHO- / NYHA-Klasse III und den vorliegenden Register-Daten, sieht Ferrer Deutschland eine klare Anwendung von parenteralen Prostazyklin-Analoga in dieser Patientengruppe.	Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Wirkstoffe Epoprostenol und Treprostinil in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen und diese somit an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ferrer Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, European Heart Journal (2022) 43, 3618–3731
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
2. ESC Pocket Guidelines Pulmonale Hypertonie, European Society of Cardiology (ESC) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) e. V., Version 2022
3. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlichmedizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2022-B-349 Sotatercept, Seite 53 ff.

5.5 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	04. Januar 2025
Stellungnahme zu	Sotatercept, Winrevair® (Pulmonale arterielle Hypertonie) (2024-09-15-D-1104)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstrasse 29</i> <i>80636 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Laut der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ist Sotatercept (Winrevair) für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) seit 2024 zugelassen [1]. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 16.12.2024 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2]. Bristol-Myers Squibb möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Sotatercept im Sinne von §19 des 5. Kapitels der Verfo des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu nehmen, da es um Informationen und die Beantwortung grundlegender Fragen geht, die auch für künftige Verfahren von allgemeiner Bedeutung sein können.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S.I.21	Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie STELLAR nicht umgesetzt Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) merkt in seiner Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Evidenz und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie STELLAR an: „...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. ...“ [2].	Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der relevanten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist. Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen. Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dem aktuellen Stellenwert der parenteralen Prostazyklin-Analoga in der Versorgung Rechnung getragen. Diese waren bislang nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer folgt der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) grundsätzlich und zieht neben den vom G-BA benannten Wirkstoffen die Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol zusätzlich als Teil einer patientenindividuell festzulegenden pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH)-Therapie hinzu. Laut der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) sind Prostazyklin-Analoga für PAH-Patient:innen empfohlen, die mit einer dualen Kombinationstherapie nicht zufriedenstellend vorbehandelt sind [3]. Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) sind Treprostinil in der WHO-Funktionsklasse (FK) III und Epoprostenol in der WHO-FK III-IV zugelassen. Die PAH-Patient:innen der Studie STELLAR erhielten z.T. aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums ihrer PAH-Erkrankung zu Studienbeginn bereits eine dreifache Kombinationstherapie einschließlich parenteraler Prostazykline. Aus Sicht von BMS sind die Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol daher, nach patienten-individueller Abwägung des Gesundheitszustandes sowie der PAH-spezifischen Vortherapien, als Teil der zVT im Zulassungsgebiet von Sotatercept zu berücksichtigen.	Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften werden die parenteralen Prostazylin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil mittlerweile regelhaft in der klinischen Praxis zur Behandlung von PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO-Funktionsklasse III eingesetzt. Auch auf Basis der relevanten Leitlinie lassen sich Therapieempfehlungen für diese Wirkstoffe ableiten. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Wirkstoffe Epoprostenol und Treprostinil in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen und diese somit an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Literaturverzeichnis

1. European Medicine Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2024. URL: [WINREVAIR, INN-sotatercept](#) [zuletzt aufgerufen am 16.12.2024]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 URL: [A24-96 - Sotatercept - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#) [zuletzt aufgerufen am 16.12.2024].
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. ESC Pocket Guidelines Pulmonale Hypertonie. 2022 URL: [12 2022 pocket leitlinien pulmonale hypertonie korrigiert.pdf](#) [zuletzt aufgerufen am 27.12.2024]

5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) (federf. Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Dr. Daniel Dumitrescu), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP) (PD Dr. Tobias Lange, Prof. Dr. Marius M. Hoeper)

Datum	03.Januar.2025
Stellungnahme zu	Sotatercept - 2024-09-15-D-1104
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) (federf. Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Dr. Daniel Dumitrescu)</i> <i>Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP) (PD Dr. Tobias Lange, Prof. Dr. Marius M. Hoeper)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) zu dem IQWiG-Bericht bzgl. des Wirkstoffs Sotatercept bei pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) vom 11.12.2024 – Fokus auf die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Langzeit-Behandlung der PAH bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III Das IQWiG hat in seiner Stellungnahme zu Sotatercept vom 11.12.2024 auf eine Nutzenbewertung verzichtet. Zur Begründung führt das IQWiG an, dass die in der STELLAR-Studie eingesetzte PAH-Therapie nicht die Kriterien der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) erfüllen würde. Vornehmlich ging es dabei um parenteral verabreichte Prostazyklin-Derivate, die in der STELLAR-Studie bei ca. 40% der Patienten zur Therapie gehörten. Das IQWiG schreibt in seiner Stellungnahme, dass diese Therapien zwar für die NYHA-Klassen II und III zugelassen seien, jedoch davon auszugehen sei, dass diese Therapieoptionen erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt werden. Dieser Einschätzung können wir unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien und der Behandlungsrealität in Deutschland – aus folgenden Gründen nicht zustimmen: o Für Patienten mit idiopathischer, hereditärer, oder Medikamenten-assoziiertes PAH sowie PAH bei	Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der relevanten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist. Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dem aktuellen Stellenwert der parenteralen Prostazyklin-Analoga in der Versorgung Rechnung getragen. Diese waren bislang nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Bindegewebserkrankungen ohne relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen in WHO-FC II/III: Primäre ERA/PDE5i-Kombinationstherapie (bei hohem Sterblichkeitsrisiko + IV/SC Prostazyklin).</i> o <i>Eine ERA/PDE5i-Kombinationstherapie ist mittlerweile als Standard der PAH-Therapie anzusehen, in Abhängigkeit des Risikostatus ggf. ergänzt um Prostazyklinderivate.</i> Somit sind aus Sicht aller beteiligten Fachgesellschaften parenterale Prostazyklinderivate ausdrücklich Bestandteil der empfohlenen Therapie der PAH und zweifelsfrei als Teil der ZVT anzusehen. Dies gilt unabhängig davon, dass parenterale Therapien seltener eingesetzt werden als orale Therapien, was vor allem einem höherem Nebenwirkungspotential, einer höheren Belastung für die Patienten, einem höheren Risiko von potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen, und höheren Kosten geschuldet ist.	Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften werden die parenteralen Prostazylin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil mittlerweile regelhaft in der klinischen Praxis zur Behandlung von PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO-Funktionsklasse III eingesetzt. Auch auf Basis der relevanten Leitlinie lassen sich Therapieempfehlungen für diese Wirkstoffe ableiten. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Wirkstoffe Epoprostenol und Treprostinil in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen und diese somit an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.
Generelle Stellungnahme zur Vergleichstherapie bei PAH und aktueller Behandlungsstandard in Deutschland I. Behandlungsstandard bei PAH unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz Für die Festlegung des Evidenz-basierten Behandlungsstandards für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) sind für Deutschland die zuletzt 2022 aktualisierten Leitlinien der Europäischen	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesellschaft für Kardiologie (<i>European Society of Cardiology</i>, ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie (<i>European Respiratory Society</i>, ERS) zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie maßgeblich [1,2]. Zudem wird auch die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR, (2020) berücksichtigt [3]. Entsprechend der Fragestellung fokussiert unsere Stellungnahme auf PAH-Patienten mit WHO-funktioneller Klasse (WHO-FC) II bis III. Bei der Therapie der PAH muss grundsätzlich zwischen einer gezielten medikamentösen Therapie und Allgemein- bzw. sog. supportiven Maßnahmen unterschieden werden. Zu den supportiven Maßnahmen gehören – je nach individuellem Bedarf – z.B. Diuretika oder Heimsauerstofftherapie. Auch Rehabilitationsmaßnahmen werden bei medikamentös stabil eingestellten Patienten in regelmäßigen Abständen empfohlen (Klasse IA-Empfehlung) [1,2]. Letztere werden jedoch explizit unterstützend und zusätzlich zu optimierter medikamentöser Therapie bei stabil eingestellten Patienten empfohlen, da körperliche Anstrengung aufgrund der resultierenden Rechtsherzinsuffizienz andernfalls auch negative und sicherheitsrelevante Auswirkungen haben kann (z.B. Synkopen; kardiale Dekompensation). Zudem sind im Hinblick auf Rehabilitationsmaßnahmen folgende Punkte zu berücksichtigen: (i) Einige Patienten sind aufgrund ihrer körperlichen Einschränkungen oder aus anderen Gründen nicht zu solchen Maßnahmen in der Lage;	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(ii) Die Kostenträger lehnen entsprechende Anträge in vielen Fällen ab (persönliche Erfahrung der Autoren dieser Stellungnahme, konkrete Zahlen liegen hierzu nicht vor); (iii) Diese Maßnahmen sind während der Pandemie weitgehend zum Erliegen gekommen und laufen jetzt mit sehr viel Rückstau erst langsam wieder an; (iv) Insgesamt besteht derzeit für eine flächendeckende Umsetzung ein Mangel an spezialisierten Rehakliniken mit entsprechender Expertise, die ein spezielles Programm für PAH-Patienten anbieten, so dass PAH-Patienten bezüglich dieser nicht medikamentösen Intervention unterversorgt sind. Supportive Maßnahmen dienen nicht der Behandlung der Erkrankung PAH <i>per se</i>, können aber unterstützend helfen, den Gesamtzustand betroffener Patienten zu verbessern.	
Gezielte medikamentöse PAH-Therapie (für den medikamentösen Behandlungsstandard und die zweckmäßige Vergleichstherapie maßgeblich): Zur gezielten medikamentösen Therapie der PAH waren seither Wirkstoffe aus vier Substanzklassen zugelassen, die als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden können. Zu ihnen gehören (i) Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), (ii) Phosphodiesterase-5-	Anhand der verfügbaren Evidenz lässt sich für die angestrebte Behandlungssituation keine Standardtherapie definieren. Vielmehr sollen die Patientinnen und Patienten abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell behandelt werden. Zur Behandlung der PAH sind verschiedene medikamentöse Behandlungsoptionen zugelassen. Die individuelle Therapieentscheidung wird dabei insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes getroffen. Sofern angezeigt, können die

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Inhibitoren (PDE5i), (iii) lösliche Guanylatzyklase (sGC)-Stimulatoren, und (iv) Prostazyklin-Analoga (PCA) bzw. Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (PRA). Gemäß den aktuellen ESC/ERS-Leitlinien richtet sich der Behandlungsstandard bei Patienten mit PAH nach dem individuellen Risikostatus [1,2]. Hierbei werden Patienten nach der zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in solche mit niedrigem (<5%), intermediärem (5-20%) oder hohem (>20%) Risiko untergliedert. Nach Therapieeinleitung und im weiteren Krankheitsverlauf werden die Patienten in vier Risikokategorien mit entsprechendem 1-Jahres-Mortalitätsrisiko eingeteilt (niedrig [$\leq 3\%$], intermediär-niedrig [2-7%], intermediär-hoch [9-19%], und hoch [$>20\%$]) [4,5]. Patienten in der WHO-FC II oder III gehören in der Regel den niedrig-Risiko- oder intermediär-Risikogruppen an. Die 2022 ESC/ERS-Leitlinien bieten einen Evidenz-basierten Therapiealgorithmus (Abb. 1). Dieser unterscheidet bezüglich der Behandlungsempfehlungen zwischen therapienaiven Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung (initiale Therapieentscheidung) und Patienten mit präexistenter Erkrankung, welche bereits vorbehandelt sind (Therapieoptimierung im Verlauf). Die Leitlinien empfehlen dabei jeweils ein Risiko-adaptiertes Vorgehen unter Berücksichtigung der oben genannten Risikostratifizierungs-Modelle.	Behandlungsoptionen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, einen Wirkstoffwechsel oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe umfassen. Den Empfehlungen der Leitlinie <i>[Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults, Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report, CHEST 2019; 155(3):565-586]</i> ist 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 Personen mit negativem Vasoreagibilitätstest und für vasoreaktive Personen, die nicht mehr auf die alleinige Behandlung mit Calcium-Antagonisten ansprechen, empfohlen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht für eine alleinige Therapie mit Calciumkanal-Antagonisten in Frage kommen. Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der genannten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist. Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abb. 1 Evidenz-basierter Therapiealgorithmus der 2022 ESC/ERS-Leitlinien ([1,2]; deutsche Version aus DGK Pocket-Leitlinien). Die ESC/ERS-Leitlinien definieren eine ERA/PDE5i-Kombinationstherapie als Standardtherapie für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Sterblichkeitsrisiko (überwiegend WHO-FC II und III). Monotherapien werden nur noch empfohlen für	Des Weiteren 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-RL (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 Personen ohne deutliche Einschränkungen der Belastbarkeit infrage, während physiotherapeutische Interventionen im Sinne der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) für alle Patientinnen und Patienten geeignet sein können. In der Gesamtschau erachtet es der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als angemessen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil), selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) sowie Stimulatoren der löslichen Guanylatyclase (Riociguat) zu bestimmen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit seltenen Formen der PAH (PAH bei portaler Hypertension, HIV-Infektion, angeborenen Herzfehlern) sowie bei Patienten mit relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen [1,2].	
Patienten mit neu diagnostizierter PAH und niedrigem bzw. intermediärem Risiko: Für Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und niedrigem oder intermediärem Risiko (überwiegend WHO-FC II und III) wird eine initiale duale orale Kombinationstherapie aus ERA und PDE5i empfohlen. Die Empfehlung dieser Behandlungsstrategie basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der AMBITION-Studie (<i>first-line combination therapy with AMBbrisentan and Tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension</i>), in der gezeigt wurde, dass bei neu diagnostizierter PAH und demnach therapienaiven Patienten eine „upfront combination therapy“ mit dem PDE5i Tadalafil und dem ERA Ambrisentan im Hinblick auf die Verhinderung von Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignissen einer Monotherapie mit einer dieser Substanzen deutlich überlegen war [6]. In dieser randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie wurden 500 therapienaive Patienten mit PAH im Verhältnis 2:1:1 randomisiert und erhielten entweder eine „First-line“-Therapie mit Ambrisentan und Tadalafil, oder eine Monotherapie mit Ambrisentan oder Tadalafil. Die mittlere Beobachtungszeit betrug ca. 1,5 Jahre. Die initiale Kombinations-therapie reduzierte den primären Endpunkt („Clinical Failure“, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Tod, Hospitalisierung wegen Verschlechterung der PAH, Krankheitsprogression oder	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unbefriedigendes klinisches Langzeitansprechen) um 50 % verglichen mit der gepoolten Ambrisentan oder Tadalafil Monotherapie-Gruppe (HR = 0,502; 95%-CI 0,348–0,724; p = 0,0002). Innerhalb der einzelnen Monotherapiearme ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts waren konsistent mit den Ergebnissen sekundärer Studienendpunkte. Die Verbesserung der 6 MWD betrug in der Kombinationstherapie-Gruppe +49,0 m, in der gepoolten Monotherapie-Gruppe +23,8 m. Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie (TRITON) untersuchte den Stellenwert einer „upfront triple combination therapy“ inklusive Gabe des oralen Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten Selexipag versus Placebo zusätzlich zu einer initialen ERA/PDE5i-Kombinationstherapie (hier Macitentan/Tadalafil). In dieser Studie zeigte sich kein zusätzlicher Nutzen durch Selexipag versus Placebo im Hinblick auf primäre (Reduktion des pulmonal vaskulären Widerstandes) und sekundäre Endpunkte im Kontext der initialen Therapiestrategie. Jedoch bestätigte die TRITON-Studie die Wirksamkeit der ERA/PDE5i-Kombinationstherapie mit deutlichen Verbesserungen von 6 min Gehstrecke (Zunahme von 56 m nach 26 Wochen) und Hämodynamik (Reduktion des pulmonal vaskulären Widerstands um 52% nach 26 Wochen) [7]. Die in dieser Studie beobachteten Verbesserungen von Hämodynamik und 6 min Gehstrecke lagen deutlich über dem, was bisher unter Monotherapie beobachtet wurde [8-10]. Die initiale Kombinationstherapie mit Ambrisentan bzw. Macitentan und Tadalafil hat in den ESC/ERS-Leitlinien aufgrund der Datenlage den	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
höchsten Empfehlungsgrad erhalten [1,2]. Eine initiale Kombinationstherapie mit anderen ERA bzw. PDE5i kann ebenfalls erwogen werden, allerdings gab es dazu bisher lediglich unkontrollierte Daten aus Fallserien. Eine initiale Monotherapie (üblicherweise mit einem PDE-5i oder einem ERA) wird empfohlen bei älteren Patienten mit relevanten kardiopulmonalen Komorbiditäten sowie bei Patienten mit assoziierter PAH, z.B. bei angeborenen Herzfehlern, HIV-Infektion oder Lebererkrankungen (siehe auch unten). Auf Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko wird an dieser Stelle nicht eingegangen, da solche Patienten in der Regel der WHO-FC IV (und nicht II oder III) zuzuordnen sind und somit für die hier erörterte Frage irrelevant sind.	
<i>Vorbehandelte Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko unter Therapie:</i> Bei Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko unter Therapie wird eine Fortsetzung der gewählten Therapiestrategie empfohlen. Für Patienten, die unter bestehender PAH-Therapie ein intermediär-niedriges oder intermediär-hohes Risiko aufweisen, wird eine Therapieeskalation empfohlen. Bei Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko (überwiegend, aber nicht ausschließlich WHO FC II und III) ist dies zunächst die Hinzunahme von Selexipag – entsprechend der Daten der GRIPHON-Studie [11] – oder alternativ der Wechsel von	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PDE5i auf den sGCs-Stimulator Riociguat – entsprechend der REPLACE-Studie [12]. Bei Patienten mit intermediär-hohem oder hohem Risiko (überwiegend, aber nicht ausschließlich WHO-FC III und IV) gilt die Hinzunahme eines parenteral verabreichten Prostazyklinderivates als Therapie der Wahl. Da jedoch nicht alle Patienten mit diesen Risikokonstellationen Kandidaten für eine solch aufwändige Therapie sind, können alternativ im Einzelfall auch die oben genannten Optionen (Hinzunahme von Selexipag, Wechsel auf Riociguat) erwogen werden.	
II. Versorgungspraxis in Deutschland Zur Beantwortung der Frage nach der aktuellen Versorgungspraxis in Deutschland kann eine aktuelle Analyse des COMPERA-Registers angeführt werden, in dessen Rahmen alle Patienten mit neu diagnostizierter PAH in dem Zeitraum 01.01.2018 bis 31.12.2022 ausgewertet wurden. COMPERA ist ein prospektives, multizentrisches, multinationales Register, welches Patienten mit allen Formen der pulmonalen Hypertonie einschließt. Die hier gezeigte Analyse beschränkt sich auf in Deutschland eingeschlossene PAH-Patienten der WHO-FC II oder III. Insgesamt waren zum Stichtag 11.712 Patienten in COMPERA registriert. Von diesen Patienten waren folgende Gruppen aus den jeweils genannten Gründen nicht für die Auswertung relevant (mehr als einer der folgenden Gründe konnte zutreffen): • n=236 Patienten nicht ≥ 18 Jahre alt,	Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dem aktuellen Stellenwert der parenteralen Prostazyklin-Analoga in der Versorgung Rechnung getragen. Diese waren bislang nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften werden die parenteralen Prostazylin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil mittlerweile regelhaft in der klinischen Praxis zur Behandlung von PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO-Funktionsklasse III eingesetzt. Auch auf Basis der oben genannten Leitlinie lassen sich Therapieempfehlungen für diese Wirkstoffe ableiten. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Wirkstoffe Epoprostenol und Treprostinil in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen und diese somit an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• n=5.315 Patienten nicht PAH nach Nizza-Klassifikation (PH-Gruppe 1), • n=2.010 Patienten nicht aus deutschen Zentren, • n=8.614 Patienten diagnostiziert vor 2018, • n=2.305 Patienten mit WHO-FC nicht der Klasse II oder III zugehörig. Somit waren n=1.096 Patienten mit PAH in der WHO-FC II oder III, mit Diagnose-stellung zwischen 01.01.2018 und 31.12.2022 für die Analyse verwertbar. Die entsprechenden Daten dieser Patienten sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen. Tabelle 1 fasst die Basis-Charakteristika der Patienten bei Diagnosestellung zusammen. Tabelle 2 zeigt das Therapieregime der gezielten PAH-Therapie nach 3 Monaten sowie nach 1, 2 bzw. 3 Jahren. Wie den Zahlen zu entnehmen ist, sind die am häufigsten eingesetzten PAH Therapien in Deutschland somit eine orale Mono- oder 2-fach-Kombinationstherapie, ganz überwiegend bestehend aus ERA und PDE5i. Das zahlenmäßige Überwiegen der Monotherapie erklärt sich aus dem hohen Anteil älterer Patienten (im Median, 70 Jahre) mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen in COMPERA [13,14]. Vorgegangene Analysen haben gezeigt, dass die Mehrzahl der in Deutschland behandelten PAH-Patienten ohne relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen mit einer ERA/PDE5i-Kombinationstherapie behandelt wird [15].	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	n=1096	
Age [years]	67.1 (14.5), 70.0 [18.0, 95.0], 59.0 - 78.0	
Sex		
Male	389 (35.5%)	
Female	707 (64.5%)	
Dana Point classification		
1.1 Idiopathic PAH	772 (70.4%)	
1.2 Heritable PAH	20 (1.8%)	
1.3 Drug- and toxin-induced PAH	11 (1.0%)	
1.4 Associated PAH	293 (26.7%)	
NYHA FC		
II	222 (20.3%)	
III	874 (79.7%)	
Year of diagnosis		
2018	223 (20.3%)	
2019	249 (22.7%)	
2020	243 (22.2%)	
2021	215 (19.6%)	
2022	166 (15.1%)	
Tabelle 1 Baseline-Charakteristika der selektierten, erwachsenen PAH-Patienten im WHO-Stadium II oder III in Deutschland, bei denen während des Zeitraums 01.01.2018 und 31.12.2022 eine gezielte PAH-Therapie eingeleitet wurde. Daten repräsentieren mean (SD), median (min, max), Q1-Q3 oder Anzahl (%).		

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Table 2: Therapy at 3 months, 1, 2 and 3 years after diagnosis: No. (%)				
	3 months n=1016	1 year n=602	2 years n=375	3 years n=220
PDE5i	864 (85.0%)	494 (82.1%)	297 (79.2%)	169 (76.8%)
ERA	341 (33.6%)	272 (45.2%)	184 (49.1%)	105 (47.7%)
sGC	47 (4.6%)	39 (6.5%)	40 (10.7%)	26 (11.8%)
PCA	30 (3.0%)	64 (10.6%)	52 (13.9%)	32 (14.5%)
IV/SC	3 (0.3%)	9 (1.5%)	9 (2.4%)	11 (5.0%)
other	27 (2.7%)	55 (9.1%)	43 (11.5%)	21 (9.5%)
No therapy	32 (3.1%)	31 (5.1%)	24 (6.4%)	13 (5.9%)
Mono therapy	706 (69.5%)	322 (53.5%)	171 (45.6%)	108 (49.1%)
Dual therapy	258 (25.4%)	200 (33.2%)	138 (36.8%)	73 (33.2%)
Triple therapy	20 (2.0%)	49 (8.1%)	42 (11.2%)	26 (11.8%)
Tabelle 2 Therapie-Regime 3 Monate sowie 1, 2 bzw. 3 Jahre nach Diagnosestellung bzw. Therapie-Einleitung. n(%).				
Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden Die Behandlungsentscheidungen stehen im Einklang mit den ESC/ERS-Leitlinien und richten sich nach den o.g. Kriterien, also (i) Form der PAH, (ii) Schwere der Erkrankungen (festgelegt anhand einer strukturierten Risikoabschätzung sowie an hämodynamischen Kriterien und Rechtsherz-parametern), und (iii) dem Vorliegen relevanter kardiopulmonaler Begleiterkrankungen.				
Anhand der verfügbaren Evidenz lässt sich für die angestrebte Behandlungssituation keine Standardtherapie definieren. Vielmehr sollen die Patientinnen und Patienten abhängig von den Vortherapien und dem jeweiligen Gesundheitszustand patientenindividuell behandelt werden. Zur Behandlung der PAH sind verschiedene medikamentöse Behandlungsoptionen zugelassen. Die individuelle Therapieentscheidung				

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die üblichen Therapieentscheidungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: • Patienten mit idiopathischer, hereditärer, oder Medikamenten-assoziiertes PAH sowie PAH bei Bindegewbserkrankungen ohne relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen in WHO-FC II/III: Primäre ERA/PDE5i-Kombinationstherapie (bei hohem Sterblichkeitsrisiko + IV/SC Prostazyklin). • Patienten mit PAH bei portaler Hypertension, HIV-Infektion, oder angeborenen Herzfehlern unabhängig von der Funktionsklasse: Primäre Monotherapie mit ERA oder PDE5i; bei unzureichendem Ansprechen im Verlauf ERA/PDE5i-Kombinationstherapie. • Patienten mit allen Formen der PAH und relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen: Primäre Monotherapie, in Deutschland üblicherweise mit PDE5i; im Verlauf individuelle Entscheidung bezüglich des Einsatzes von Kombinationstherapien. Im Hinblick auf Begleiterkrankungen ist es wichtig hervorzuheben, dass es nicht einzelne Begleiterkrankungen wie z.B. Hypertonie, Adipositas oder Diabetes mellitus sind, die <i>per se</i> als relevant gelten, sondern ob ein klinischer Phänotyp vorliegt, der trotz des Vorliegens der diagnostischen Kriterien für eine PAH davon ausgehen lässt, dass Linksherzerkrankungen (v.a. eine diastolische Dysfunktion des linken	wird dabei insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes getroffen. Sofern angezeigt, können die Behandlungsoptionen auch eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, einen Wirkstoffwechsel oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe umfassen. Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ventrikels) oder Lungenerkrankungen an der Pathogenese der PAH beteiligt sind. Daten aus dem COMPERA-Register zeigen, dass in Deutschland bei diesen Patientengruppen sowohl in der Initialtherapie als auch im Verlauf vorzugsweise orale Monotherapien, zumeist mit PDE5i eingesetzt werden [13]. Eine Erhebung aus drei großen deutschen PH-Zentren (Gießen, Heidelberg, Köln) zu den Patienten-Profilen von 182 PAH-Patienten, die aktuell mit einer Monotherapie behandelt werden, ergab folgende Gründe für eine Monotherapie (Summe übersteigt 100%, da mehrere Gründe bei einem Patienten vorliegen konnten) [16]: (i) Erfolgloser Versuch der Therapie-Eskalation aufgrund von Unverträglichkeiten (26.9%); (ii) Niedrig-Risiko-Profil unter Monotherapie, gutes Therapieansprechen, kein Grund für Eskalation (24.2%); (iii) Hämodynamisch milde PAH ($mPAP \leq 30$ mmHg, $PVR \leq 4$ WU) (36.3%); (iv) "PAH mit Komorbiditäten" bei älteren Patienten (38.5%); (v) Spezifische PAH-Subgruppen / assoziierte Formen der Gruppe 1 PH, bei denen die Evidenz für die Überlegenheit von Kombinationstherapien niedrig ist, oder bei denen einzelne Substanzklassen kontraindiziert sind (16.5%). Eine Sonderform der Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder Medikamenten-induzierter PAH stellen die „akuten Vaso-responder“ dar (ca. 5-10% der Fälle). Diese Patienten erfüllen im Rahmen der	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vasoreagibilitätstestung bei der diagnostischen Rechtsherzkatheter-Untersuchung bestimmte Responder-Kriterien [1,2]. NUR solche Patienten sind Kandidaten für eine Therapie mit hoch dosierten Kalziumantagonisten. Bei allen anderen PAH-Patienten ist eine solche Therapie obsolet und kann gefährlich sein. Für alle anderen Patienten gilt: Zusammenfassend ist eine ERA/PDE5i-Kombinationstherapie mittlerweile als Standard der PAH-Therapie anzusehen, in Abhängigkeit des Risikostatus ggf. ergänzt um Prostazyklinderivate. Initiale Monotherapien mit ERA oder PDE5i werden nur noch empfohlen für Patienten mit seltenen Formen der PAH (PAH bei portaler Hypertension, HIV-Infektion, angeborenen Herzfehlern) sowie bei Patienten mit PAH und relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen.	In der Gesamtschau erachtet es der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet daher als angemessen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil), selektiven Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) sowie Stimulatoren der löslichen Guanylatyclase (Riociguat) zu bestimmen.
B. Spezieller Kommentar zur IQWiG-Stellungnahme zu Sotatercept vom 11.12.2024: Die Begründung des IQWiG, dass parenterale Prostazyklin-Derivate in Deutschland nicht im Stadium NYHA II oder III, sondern erst bei fortgeschrittener Erkrankung (ergo NYHA IV) eingesetzt wird, spiegelt die Versorgungsrealität in Deutschland nicht wider. In einer aktuellen (nicht publizierten) Analyse aus dem COMPERA-Register, wurden im Zeitraum 12/2009-11/2024 in deutschen Zentren insgesamt 284 erwachsene Patienten aus dem Indikationsgebiet PAH mit parenteralen Prostazylin-Derivaten, also intravenösem Epoprostenol	Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der relevanten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oder subkutanem bzw. intravenösem Treprostinil, behandelt, die sich zu Beginn der parenteralen Therapie wie folgt verteilen: - FC I/II: n=32 (12.4%) - FC III: n=186 (71.8%) - FC: n=41 (15.8%) Somit befand sich die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung im funktionellen Stadium II oder III. Bestätigt werden diese Daten durch eine Publikation von Olsson et al. [17]. In dieser Publikation wurden die Erfahrungen mit intravenöser Treprostinil-Therapie von 3 großen deutschen PH-Zentren (Hannover, Gießen, Greifwald) zwischen 12/2009 und 06/2018 zusammengefasst. Es wurden insgesamt 126 Patienten eingeschlossen, deren Charakteristika den in der STELLAR-Studie eingeschlossenen Patienten ähnlich waren. Die Funktionsklassen der Patienten zu Beginn der Treprostinil-Therapie verteilten sich wie folgt: - FC I/II: n=8 (6%) - FC III: n=99 (77%) - FC: n=21 (17%) Auch in dieser Analyse befanden sich somit mehr als 80% der Patienten zum Zeitpunkt der Einleitung einer parenteralen Treprostinil-Therapie im funktionellen Stadium II oder III, so dass die o.g. Annahme des IQWiG nicht haltbar ist. Insgesamt belegen diese Daten, dass parenterale Prostazyklin-Derivate in Deutschland entsprechend internationaler Leitlinien in der PAH-	Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen. Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dem aktuellen Stellenwert der parenteralen Prostazyklin-Analoga in der Versorgung Rechnung getragen. Diese waren bislang nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften werden die parenteralen Prostazyklin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil mittlerweile regelhaft in der klinischen Praxis zur Behandlung von PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO-Funktionsklasse III eingesetzt. Auch auf Basis der relevanten Leitlinie lassen sich Therapieempfehlungen für diese Wirkstoffe ableiten. Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Wirkstoffe Epoprostenol und Treprostinil in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen und diese somit an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie eingesetzt werden und dies nicht nur bei weit fortgeschrittener Erkrankung im Sinne der WHO-FC. Diese Therapieform von der ZVT auszuschließen ist nicht nachvollziehbar und erscheint willkürlich. Bzgl. des klinischen Einsatzes von parenteralen Prostazyklin-Derivaten und der Einschätzung der Krankheitsschwere sei an dieser Stelle erläutert, dass gemäß aktueller Leitlinien-Empfehlungen diese Wirkstoffe in Abhängigkeit des ESC/ERS-Risikostatus und nicht alleine anhand der WHO-FC angewendet werden [1,2]. Dies erklärt, warum parenterale Prostazyklin-Derivate in den aktuellen COMPERA-Daten, in der zitierten Studie von Olsson [17] wie auch in der STELLAR-Studie und anderen PAH-Studien (siehe Tabelle 3 unten) über ein breites Spektrum der WHO-FC eingesetzt werden. Desweiteren hinterfragt das IQWiG, ob das Kriterium der patientenindividuellen Therapie adäquat umgesetzt wurde, weil das Studienprotokoll eine stabile Hintergrundtherapie von mindestens 90 Tagen voraussetzte. Dieses Kriterium ist in PAH-Studien durchaus üblich, um stabile Patienten einzuschließen. Selbstverständlich besteht jederzeit die Möglichkeit, die Therapie entsprechend den Notwendigkeiten auszupassen, auch wenn dies unter Umständen dazu führt, dass Patienten nicht an der Studie teilnehmen können. Die Charakteristika der in STELLAR eingeschlossenen Patienten lassen an keiner Stelle den Schluss zu, dass diese Patienten nicht individuell optimiert behandelt wurden, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden.	Die Hintergrundtherapie musste seit mindestens 90 Tagen vor dem Screening in stabiler Dosis gegeben worden sein und sollte während der Studie stabil fortgeführt werden. Dabei musste für alle PAH-Therapieoptionen das für jeden Studienteilnehmenden spezifische Dosisziel zu Studieneinschluss bereits erreicht sein. Sofern im Studienverlauf klinische Verschlechterungen auftraten, die eine Notfalltherapie mit zugelassenen PAH-Therapieoptionen oder eine Erhöhung der Prostazyklin-Infusion um mindestens 10 % erforderten, wurde die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen. Während Dosisanpassungen oraler Diuretika im Studienverlauf möglich waren, waren die Hinzunahme eines Diuretikums oder der Wechsel von einem oralen auf ein parenterales Diuretikum nicht erlaubt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darüber hinaus kritisiert das IQWiG, dass zu den Dosierungen der Hintergrundtherapie nicht nachvollziehbar keine Angaben vorliegen. Abgesehen davon, dass der pU diese Daten sicherlich nachreichen kann, ist hier kein ernsthaftes Problem zu erkennen, da die Dosierung der eingesetzten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren standardisiert sind, und Prostazyklin-Derivate und Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten grundsätzlich individuell dosiert werden. Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass das Patienten- und Therapieprofil der in STELLAR eingeschlossenen Patienten dem anderer kürzlich publizierter Phase 2 und 3 PAH-Studien entspricht (Tabelle 3).	Zusätzlich waren die Einnahme von Begleitmedikation für chronische Begleiterkrankungen sowie die Weiterführung physiotherapeutischer Rehabilitationsmaßnahmen möglich. Der Neustart physiotherapeutischer Maßnahmen war ab 90 Tagen vor Studienbeginn und während der Studie nicht erlaubt. Auch hinsichtlich der optimalen Einstellung der PAH-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn bestehen einige Unklarheiten. Zum einen ist nicht bekannt, inwieweit den Patientinnen und Patienten physiotherapeutische Maßnahmen (z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) in ausreichendem Maße zur Verfügung standen. Überdies wäre bei 4,9 % der Personen im Interventionsarm sowie bei 9,4 % der Teilnehmenden im Vergleichsarm zu Studienbeginn eine zusätzliche medikamentöse Therapie grundsätzlich in Frage gekommen. Darüber hinaus konnte die zulassungsforme Anwendung der PAH-Hintergrundtherapien nicht vollständig überprüft werden, da nur begrenzte Informationen zur eingesetzten Dosierung vorlagen. Somit bestehen insgesamt Unsicherheiten dahingehend, ob die individualisierte Therapie für alle Studienteilnehmenden im Vergleichsarm sachgerecht umgesetzt wurde. Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
Diese Daten belegen, dass parenterale Prostazyklin-Derivate nicht nur in STELLAR, sondern in sämtlichen rezenten PAH-Studien ein wichtiger Therapiebestandteil waren. Gleichzeitig unterstützen sie unsere Einschätzung, dass die in STELLAR eingeschlossenen Patienten entsprechend aktuell gültiger Therapiestandards behandelt wurden.											
	STELLAR (n=323) ¹⁸	PULSAR (n=106) ¹⁹	INSIGNIA (n=168) ²⁰	TORREY (n=86) ²¹	ELEVATE (n=108) ²²						
Substanz	Sotatercept	Sotatercept	MK-5475	Seralutinit	Rodatrast						
FC II	49%	53%	64%	58%	63%						
FC III	51%	47%	36%	42%	37%						
Monotherapie	4%	9%	15%	3%	n/a						
Duale Therapie	35%	35%	45%	40%	n/a						
Tripletherapie	61%	56%	40%	57%	n/a						
Parenterale Prostazykline	40%	37%	24%	44%	35%						
Tabelle 3 Patientencharakteristika und PAH-Therapie bei Studieneinschluss in seit 2021 publizierten Phase II/III Studien bei Patienten mit PAH											

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. (DGK) und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die in der Tabelle aufgeführten Daten reflektieren die aktuelle Therapie der PAH, wie sie an Expertenzentren praktiziert wird. Würde der GBA an seiner jetzigen ZVT-Definition festhalten, wäre es in Zukunft nicht mehr möglich, für neu entwickelte PAH-Therapie einen Zusatznutzen festzustellen. Die beteiligten Fachgesellschaften fordern den GBA daher auf, bei der Bewertung von PAH-Studien jegliche Kombinationstherapie, einschließlich parenteral verabreichter Prostazyklin-Derivate als ZVT anzuerkennen, um die Versorgungsrealität adäquat widerzuspiegeln.	Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der genannten relevanten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist. Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen.

Literaturverzeichnis

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Radegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S, Group EESD. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43(38): 3618-3731.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Radegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S, Group EESD. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022; 2200879.
3. S3-Leitlinie zur kardiologischen Rehabilitation (LL-KardReha) im deutschsprachigen Raum Europas: Deutschland, Österreich, Schweiz (D-A-CH) AWMF-Registernummer: 133-001.
4. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Skowasch D, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Dumitrescu D, Tsangaris I, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H, Lange TJ, Rosenkranz S. COMPERA 2.0: A refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022 Jul 7; 60(1): 2102311.
5. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, Chaouat A, Picard F, Horeau-Langlard D, Bourdin A, Jutant EM, Beurnier A, Jevnikar M, Jaïs X, Simonneau G, Montani D, Sitbon O, Humbert M. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 2022 Jun 30; 59(6): 2102419.
6. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grünig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, Investigators A. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 834-844.
7. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grünig E, Hoeper MM, Martin N, Mathai SC, McLaughlin VV, Perchenet L, Poch D, Saggar R, Simonneau G, Galie N. Three-Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(14): 1393-1403.
8. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyrna M, Simonneau G. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2148-2157.
9. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119(22): 2894-2903.
10. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoan MD, Keogh AM, Frost AE, Zwicke D, Naeije R, Shapiro S, Olschewski H, Rubin LJ. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 529-535.

11. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV, Investigators G. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(26): 2522-2533.
12. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, Grunig E, Jansa P, Klinger JR, Langleben D, McLaughlin VV, Meyer GMB, Ota-Arakaki J, Peacock AJ, Pulido T, Rosenkranz S, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Chang M, Kleinjung F, Meier C, Paraschin K, Ghofrani HA, Simonneau G, investigators R. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(6): 573-584.
13. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Delcroix M, Ghofrani HA, Ewert R, Kabitz H-J, Skowasch D, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth H-J, Held M, Scelsi L, Neurohr C, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H, Claussen M, Eisenmann S, Schmidt K-H, Remppis BA, Skride A, Jureviciene E, Gumbiene L, Miliauskas S, Löffler-Ragg J, Lange TJ, Olsson KM, Hoeper MM, Opitz C. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant* 2023; 42(1): 102-114.
14. Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Vizza CD, Gall H, Benjamin N, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Rosenkranz S, Ewert R, Kaemmerer H, Lange TJ, Kabitz HJ, Skowasch D, Skride A, Jureviciene E, Paleviciute E, Miliauskas S, Claussen M, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Wirtz H, Pfeuffer-Jovic E, Harbaum L, Scholtz W, Dumitrescu D, Bruch L, Coghlan G, Neurohr C, Tsangaris I, Gorenflo M, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Held M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(12): 1435-1444.
15. Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Rosenkranz S, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Lange TJ, Kabitz HJ, Skowasch D, Skride A, Claussen M, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Dumitrescu D, Tsangaris I, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2022; 59(6): 2102024.
16. Wissmuller M, Xanthouli P, Benjamin N, Grunig E, Richter MJ, Gall H, Ghofrani HA, Herkenrath S, Skowasch D, Pizarro C, Halank M, Hohmann C, Hellmich M, Gerhardt F, Rosenkranz S. Profiles and treatment patterns of patients with pulmonary arterial hypertension on monotherapy at experienced centres. *ESC Heart Fail* 2022; 9(5): 2873-2885.
17. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Heine A, Ghofrani HA, Fuge J, Ewert R, Hoeper MM. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38: 748-756.
18. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grunig E, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388: 1478-1490.

19. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, Souza R, Waxman A, Escribano Subias P, Feldman J, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2021; 384: 1204-1215.
20. Humbert M, Hassoun PM, Chin KM, Bortman G, Patel MJ, La Rosa C, Fu W, Loureiro MJ, Hoeper MM. MK-5475, an inhaled soluble guanylate cyclase stimulator, for treatment of pulmonary arterial hypertension: the INSIGNIA-PAH study. *Eur Respir J* 2024: 2401110.
21. Frantz RP, McLaughlin VV, Sahay S, Escribano Subías P, Zolty RL, Benza RL, Channick RN, Chin KM, Hemnes AR, Howard LS, et al. Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension (TORREY): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2024. doi: 10.1016/s2213-2600(24)00072-9.
22. Sitbon O, Skride A, Feldman J, Sahay S, Shlobin OA, McLaughlin V, Ghofrani HA, Langleben D, Parsley E, D'Souza G, et al. Safety and efficacy of rodatristat ethyl for the treatment of pulmonary arterial hypertension (ELEVATE-2): a dose-ranging, randomised, multicentre, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2024. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00226-1.

5.7 Stellungnahme: Chiesi GmbH

Datum	6. Januar 2025
Stellungnahme zu	Sotatercept / Winrevair®
Stellungnahme von	Chiesi GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 15.12.2024.</i>	
Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die IQWiG-Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sotatercept zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) (D-1104). Die Chiesi GmbH (im Weiteren: Chiesi) entwickelt derzeit im Erkrankungsbild der PAH zusammen mit Gossamer Bio Inc. den Wirkstoff Seralutinib [1]. Der Wirkstoff wird derzeit in der klinischen Phase-3-Studie PROSERA (NCT05934526) zur Behandlung der PAH untersucht [2]. Es wird angestrebt, ihn nach Beendigung der Studie zentral in der Europäischen Union zuzulassen und in Deutschland zu vermarkten. Aus diesem Grund sieht Chiesi sich gemäß § 92 Abs. 3a SGB V als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen und reicht hiermit eine Stellungnahme zur vorliegenden Nutzenbewertung von Sotatercept zur Behandlung von PAH zu folgenden zwei allgemeinen Aspekten ein.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

1) Parenterale Prostazyklin-Analoga sollten Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein

Die vom G-BA festgelegte und im IQWiG-Bericht referenzierte zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung von Sotatercept lautet wie folgt:

„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustands, 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 Guanylatcyclase (Riociguat)“

Dabei ist in einer Fußnote zu den Prostazyklin-Analoga folgendes ausgeführt:

„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.“

Dem stimmt Chiesi nicht zu. Aus unserer Sicht sind kontinuierlich parenteral zu verabreichende Prostazyklin-Analoga eine Option im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patient*innen im Anwendungsgebiet von Sotatercept.

Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der relevanten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist. Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dem aktuellen Stellenwert der parenteralen Prostazyklin-Analoga in der Versorgung Rechnung getragen. Diese waren bislang nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß den Ausführungen der Fachgesellschaften werden die parenteralen Prostazyklin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil mittlerweile regelhaft in der klinischen Praxis zur Behandlung von PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO-Funktionsklasse III eingesetzt. Auch auf Basis der relevanten Leitlinie lassen sich Therapieempfehlungen für diese Wirkstoffe ableiten.

Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Wirkstoffe Epoprostenol und Treprostinil in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen und diese somit an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

So ist Sotatercept für die Behandlung von Patient*innen mit PAH der WHO-Funktionsklasse (FK) II und III ohne weitere Einschränkung auf ein bestimmtes Risiko-Stratum zugelassen [3]. Ebenso sind die beiden kontinuierlich subkutan (s. c.) bzw. intravenös (i. v.) anzuwendenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol für die WHO-FK III zugelassen und kommen damit grundsätzlich als Therapieoption für die Patient*innen im Anwendungsgebiet von Sotatercept in Frage [4,5]. Dies zeigt sich allein schon darin, dass in der Zulassungsstudie STELLAR zu einem die Hälfte der Patient*innen der WHO-FK III angehören – und damit im Anwendungsgebiet von Treprostinil und Epoprostenol liegen – und zum anderen ein relevanter Anteil der Studienpopulation bereits mit einer Triple-Therapie einschließlich parenteraler Prostazyklin-Analoga behandelt wurde (vgl. Modul 4 des Nutzendossiers von Sotatercept). Die Krankheitsschwere dieser Patient*innen im Anwendungsgebiet von Sotatercept macht also eine Therapie mit parenteralen Prostazyklin-Analoga notwendig.

Zudem empfiehlt die auch für Deutschland relevante Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) und *European Respiratory Society* (ERS) explizit die Hinzunahme von i. v. oder s. c. Prostazyklin-Analoga bei mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE-5-)Inhibitoren vorbehandelten Patient*innen mit intermediär-hohem oder hohem Risiko (Risiko-Evaluation gemäß 4-Strata-Modell) [6]. Die Hinzunahme von Selexipag oder einen Wechsel von einem PDE-5-Inhibitor auf den Wirkstoff Riociguat ist hingegen nur dann empfohlen, wenn die Patient*innen nicht für i. v. oder s. c. Prostazyklin-Analoga in Frage kommen. Patient*innen mit intermediär-hohem Risiko sind der WHO-FK III zuzuordnen und sind damit Teil des Anwendungsgebiets von Sotatercept [3,6]. Für diese Patient*innen steht nun mit Sotatercept eine alternative Therapieoption zur Verfügung, aber sie werden derzeit nicht

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Sotatercept berücksichtigt. Basierend auf den Zulassungen und der Empfehlung der ERS/ESC-Leitlinie müssen somit Epoprostenol und Treprostinil für eine Bewertung des vollständigen Anwendungsgebiets von Sotatercept in den Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berücksichtigung finden.	
2) In der Studie STELLAR ist die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend umgesetzt Das IQWiG lehnt die Studie STELLAR ab, da die Patient*innen im Vergleichsarm nicht gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie patientenindividuell behandelt worden seien. Dies ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht. Die Patient*innen der Studie STELLAR wurden patientenindividuell mit allen in Deutschland bei PAH zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen behandelt (vgl. Modul 4 des Nutzendossiers von Sotatercept). Die Behandlung wurde vor Studieneinschluss festgelegt und deren stabile Einstellung auf eine Therapie(kombination) schon drei Monate vor Studienbeginn zeigt auf, dass die Therapie bereits zu Studienbeginn patientenindividuell optimiert vorlag und keiner weiteren Anpassung bedurfte. Zudem besagt die Leitlinie, dass der Krankheitsverlauf von vorbehandelten PAH-Patient*innen ungefähr alle drei bis sechs Monate	Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie STELLAR, einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Den Vorteilen in der Kategorie Morbidität stehen keine für die Nutzenbewertung relevanten Nachteile aus anderen Endpunktkategorien gegenüber. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Ausmaß insgesamt als gering eingestuft. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft. Neben einem hohen Verzerrungspotential auf Ebene einiger Endpunkte verbleiben auch hinsichtlich der sachgerechten Umsetzung der individualisierten Begleittherapie im Vergleichsarm und hinsichtlich der gezeigten Effektmodifikation Unsicherheiten.

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kontrolliert werden soll (individuell auf den jeweiligen Bedarf der Patient*in angepasstes Intervall) [6]. Bei einer doppelblinden Studienlänge von 24 Wochen ist eine Verlaufskontrolle – und somit auch die darauf basierende Erwägung einer Anpassung der Therapie – gar nicht zwingend angezeigt. Es steht also nicht dem empfohlenen Therapiealltag entgegen, dass die Therapie der Patient*innen in STELLAR grundsätzlich stabil gehalten wurde. Zudem wurde der Verlauf der Erkrankung in STELLAR engmaschig überprüft und bei einer klinischen Verschlechterung, die eine Therapieeskalation notwendig macht, wurde diese durchaus in der Studie umgesetzt und dokumentiert (vgl. „Notwendigkeit einer Therapieeskalation“ als Komponente des Endpunkt der „klinischen Verschlechterung oder Tod“; s. Modul 4 des Nutzendossiers von Sotatercept). Die PAH-Hintergrundtherapie der Patient*innen in STELLAR entsprach also hinreichend einer patientenindividuell optimierten Therapie.	Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt
Fazit Zusammenfassend ist Chiesi aus oben genannten Gründen der Ansicht, dass zum einen die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Sotatercept die parenteral anzuwendenden Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol umfassen muss und zum anderen die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie STELLAR korrekt umgesetzt wurde. Die Ergebnisse der Studie sind daher aus unserer Sicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sotatercept geeignet.	Es wird auf die Kommentierung des vorhergehenden Punktes verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: --- Vorgeschlagene Änderung: ---	

Literaturverzeichnis

- [1] Chiesi.com. Press Release: Chiesi and Gossamer Bio Announce Transformative Global Collaboration (Zugriff: 09.12.2024) 2024. <https://www.chiesi.com/en/gossamer-bio-collaboration-pulmonary-arterial-hypertension/#> (accessed December 9, 2024).
- [2] Clinicaltrials.gov (Gossamer Bio Inc). Efficacy and Safety of Seralutinib in Adult Subjects With PAH (PROSERA) (Zugriff: 09.12.2024) 2024. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05934526?cond=PAH&term=prosera&intr=seralutinib&rank=2&tab=table> (accessed December 9, 2024).
- [3] MSD. Sotatercept (Winrevair) Fachinformation 2024. www.fachinfo.de (accessed August 2024).
- [4] OMT. REMODULIN 1 mg/ml Infusionslösung Fachinformation 2021. www.fachinfo.de (accessed July 2021).
- [5] Janssen-Cilag. VELETRI® 0,5 mg/-1,5mg Fachinformation 2018. www.fachinfo.de (accessed November 2022).
- [6] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022;43:3618–731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.

5.8 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.01.2025
Stellungnahme zu	Sotatercept (Winrevair)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Sotatercept (Winrevair) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Sotatercept ist zugelassen zur Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-Funktionsklasse II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine 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 Guanylatcyclase (Riociguat), fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die zVT in der eingereichten randomisierten kontrollierten Studie nicht umgesetzt wurde. Die zugelassenen und in der Studie unter anderem eingesetzten Komparatoren Treprostinil und Epoprostenol (Prostazyklin-Analoga) wurden nicht berücksichtigt, da sie laut G-BA-Hinweisen in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt würden. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Der Ausschluss der Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie, ist kritisch zu hinterfragen. Die Leitlinienempfehlung steht dem gegenüber und auch das IQWiG kam in der Vergangenheit zu der Einschätzung, dass die beiden Wirkstoffe für Patienten mit WHO-FK III grundsätzlich als mögliche Therapieoptionen einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie infrage kommen. Es ist zudem grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA	Die parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol sind für die Behandlung der PAH der WHO-/NYHA-Klassen III bzw. III-IV zugelassen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert dieser Wirkstoffe in der Versorgung hervorgehoben. Gemäß der relevanten Leitlinie können die parenteralen Prostazyklin-Analoga bereits bei therapienaiven PAH-Patientinnen und -Patienten der WHO Funktionsklasse III zum Einsatz kommen, wenn von einer schnellen Krankheitsprogression auszugehen ist. Daher werden auch die Wirkstoffe Treprostinil und Epoprostenol im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßig angesehen Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sotatercept

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Januar 2025
von 10:59 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Nill

Frau Gau

Frau Schmid

Frau Frénoy

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Johnson & Johnson:**

Herr Sindern

Herr Linder

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH:**

Frau Dr. Brix

Herr Dr. Korbonits

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ferrer Deutschland GmbH:**

Frau Elsner

Frau Palzhoff

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Palm

Frau Dr. Hoppe

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Chiesi GmbH:**

Frau Dr. Helk

Herr Dr. Rellin

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)**

Herr Prof. Dr. Hoeper

Herr Prof. Dr. Lange

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute wieder Anhörungstag. Wir fahren fort mit der Anhörung zu Sotatercept, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Dezember 2024. Es geht um die Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Wir haben auf der Basis der Dossierbewertung Stellungnahmen erhalten: Zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, Chiesi GmbH, Ferrer Deutschland GmbH und Johnson & Johnson, zudem von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme. Wir haben des Weiteren eine Stellungnahme des Verbandes der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Dann würden wir in die Beratungen einsteigen.

Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für MSD, sind anwesend Frau Dr. Nill, Frau Gau, Frau Schmid und Frau Frénoy. Guten Morgen! – Herr Professor Dr. Rosenkranz für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung? – Er ist noch nicht da. Für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie ist Herr Professor Dr. Hoeper da. Herr Professor Dr. Lange ist uns auch zugeschaltet. Für Johnson & Johnson sehe ich Herrn Sindern und Herrn Linder, für AOP Frau Dr. Bricks und Herr Dr. Korbonits. Frau Dr. Elsner für Ferrer? – Fragezeichen. Frau Palzhoff für Ferrer ist anwesend sowie Frau Dr. Palm und Frau Dr. Hoppe für Bristol. Außerdem sind uns Frau Dr. Helk und Herr Dr. Rellin von Chiesi sowie Herr Bussilliat vom vfa zugeschaltet.

Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das für MSD? – Frau Frénoy. Bitte schön.

Frau Frénoy (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Worterteilung. Wir freuen uns sehr, dass wir über den Zusatznutzen von Sotatercept mit dem Unterausschuss Arzneimittel diskutieren können. Bevor wir in die Materie und in die Studie STELLAR einsteigen, möchten wir uns kurz als Team vorstellen. Ich gebe erst einmal weiter an meine Kolleginnen.

Frau Schmid (MSD): Guten Morgen! Tamara Schmid ist mein Name. Ich arbeite im Market-Access-Bereich und bin hier für die pulmonale arterielle Hypertonie zuständig.

Frau Nill (MSD): Mein Name ist Irina Nill. Ich arbeite im Bereich Medizin bei MSD.

Frau Gau (MSD): Christine Gau, ich bin Statistikerin im HTA-Team.

Frau Frénoy (MSD): Und mein Name ist Edith Frénoy, ich koordiniere unser Team heute. – Sotatercept bringt eine lang ersehnte therapeutische Innovation in der pulmonalen arteriellen Hypertonie, die einen erheblichen Unterschied im Leben der Patientinnen und Patienten macht. Ich möchte diese Aussage durch drei Themenblöcke vertiefen.

Erstens geht es um den bestehenden großen medizinischen Bedarf in der pulmonalen arteriellen Hypertonie. Zweitens spreche ich über die positiven Ergebnisse der Studie STELLAR,

die eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens zeigen. Drittens geht es um die Relevanz aller im Dossier eingereichten Daten.

Zum Thema pulmonale arterielle Hypertonie oder PAH. PAH ist eine chronische und progrediente seltene Erkrankung. Durch die PAH verdicken und verengen sich die kleinen Lungenarterien. Das führt zu einem erhöhten Druck im Lungenkreislauf, was wiederum das rechte Herz stark belastet. Das Herz muss mehr arbeiten und mühevoll pumpen. Das fühlen die Patientinnen und Patienten: Sie bekommen keine Luft, sind erschöpft oder fallen in Ohnmacht.

Die Krankheit schreitet schnell fort. Viele können ihren Alltag nicht mehr meistern. Einfachste Dinge wie Treppensteigen werden unmöglich, und sie sind auf einen Rollstuhl angewiesen oder brauchen Sauerstofftherapie. Ein großer Teil des Patientenkollektivs sind junge Frauen, die mitten im Leben stehen. Die Krankheit betrifft somit weit mehr als nur die Patientinnen selbst. Schließlich kommt es häufig zu einem Versagen der rechten Herzkammer und damit zum Tod. Tatsächlich überleben Patientinnen und Patienten im Mittel nur fünf bis sieben Jahre nach Diagnose. Diese Überlebensprognose hat sich trotz verschiedener Therapieoptionen in den letzten zehn Jahren nicht verbessert.

Sotatercept bringt einen neuen Wirkmechanismus, der nicht nur Symptome behandelt, sondern direkt in die Krankheit eingreift. Und das wiederum fühlen die Patientinnen auch.

Kommen wir zum zweiten Themenblock, den Ergebnissen der STELLAR-Studie. Die Daten sind eindeutig:

Sotatercept senkt das Mortalitätsrisiko erheblich zu Woche 24 um 87 Prozent im Vergleich zu den Patienten im Kontrollarm, die schon eine patientenindividuell optimierte Therapie bekommen.

Sotatercept verbessert erheblich die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen anhand der 6-Minuten-Gehstrecke. Länger gehen bedeutet wieder selbstständig seinen Alltag meistern und am Leben teilnehmen, sei es in der Familie oder unter Freunden, oder sogar die Möglichkeit, wieder zu arbeiten.

Außerdem treten unter Sotatercept deutlich weniger klinische Verschlechterungen auf.

Dieser erhebliche Zusatznutzen zeigt sich sogar bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz aller bisher verfügbaren PAH-Therapieoptionen zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis geführt hat.

Warum wurden diese herausragenden Ergebnisse in der IQWiG-Bewertung nicht betrachtet? Damit kommen wir zum dritten Themenblock, zur Relevanz der Daten.

Das IQWiG sieht eine fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und führt dies als Begründung an, die herausragenden Ergebnisse der STELLAR-Studie nicht zu berücksichtigen. Wir lehnen diese Kritik entschieden ab. Tatsächlich wurden Patientinnen und Patienten in der STELLAR-Studie entsprechend den Leitlinien und dem deutschen Versorgungskontext optimal therapiert. Die vom G-BA benannte patientenindividuelle Therapie ist somit korrekt umgesetzt. Dementsprechend sind die Ergebnisse der STELLAR-Studie uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Zusammenfassend möchte ich die drei Themenblöcke noch einmal aufgreifen.

Erstens. Der therapeutische Bedarf bei PAH-Patientinnen und -Patienten ist hoch. Patienten überleben im Mittel nur fünf bis sieben Jahre nach Diagnose, und diese Überlebensprognose hat sich in den letzten zehn Jahren nicht verbessert.

Zweitens. Die Daten der STELLAR-Studie sind medizinisch wegweisend und zeigen statistisch signifikante Verbesserungen sowohl im Hinblick auf die körperliche Belastbarkeit und die Vermeidung einer klinischen Verschlechterung als auch auf eine erhebliche Verringerung der Mortalität im Vergleich zu patientenindividuell optimiert therapierten Patienten.

Drittens. Die STELLAR-Studie ist bewertungsrelevant. Tatsächlich wurden Patientinnen und Patienten fach- und leitliniengerecht sowie dem deutschen Versorgungskontext entsprechend behandelt; die zVT wurde somit adäquat umgesetzt.

Auf der Grundlage dieser Daten sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen für Sotatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet.

In der heutigen Anhörung erstreben wir eine Klärung des deutschen Versorgungskontextes im Bereich PAH und einen regen fachlichen Austausch mit Ihnen zu den Daten der STELLAR-Studie. Wir freuen uns darauf. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. Meine erste Frage knüpft auch an den Punkt „Relevanz der Daten“ an, weil das ja wirklich der entscheidende Punkt ist, über den wir heute diskutieren müssen.

Deshalb die Frage an Herrn Rosenkranz, Herrn Hoeper und Herrn Lange: Wir haben ja gehört, dass in der bewertungsrelevanten Studie STELLAR 40 Prozent der Studienteilnehmenden eine intravenöse Prostazyklin-Therapie erhalten haben. Wir wissen auch, dass diese Therapieoption von der zVT nicht umfasst war. Inwiefern – und das ist jetzt ganz spannend für die Bewertungsrelevanz der Studie – kommen im deutschen Versorgungsalltag bei der Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie der Funktionsklassen II und III bereits parenterale Prostazyklin-Analoga zum Einsatz? Das war der erste Teil der Frage.

Der zweite Teil: Wir haben in der STELLAR-Studie gesehen, dass zu Studienbeginn keine Überprüfung dahin gehend erfolgt ist, ob für die einzelnen Studienteilnehmenden die Möglichkeit einer weiteren Therapieoptimierung bestand. Der pharmazeutische Unternehmer hat hierzu ausgeführt, dass zu Studienbeginn bereits 60 Prozent der Patienten eine Dreifachtherapie erhalten hätten, sodass bei diesen Personen bereits alle verfügbaren PAH-Therapieoptionen eingesetzt worden seien. Wie beurteilen Sie diesen Sachverhalt aus klinischer Sicht, insbesondere im Hinblick auf noch mögliche Dosisanpassungen?

Also, erstens: Wie sieht es mit den Prostazyklin-Analoga bei den WHO-Funktionsklassen II und III aus? Und zweitens: Gab es hier noch Optionen, um Therapieoptimierungen zu betreiben? – Wer möchte beginnen? Herr Rosenkranz, Herr Hoeper oder Herr Lange?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich kann gerne den Aufschlag machen und würde dann an die anderen Kollegen weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Zunächst einen wunderschönen guten Morgen auch von meiner Seite! Ich freue mich, dass wir dieses Thema hier gemeinsam diskutieren können. Wir haben ja eine ausführliche Stellungnahme seitens der Fachgesellschaften abgegeben, in der wir schon auf die genannten Punkte eingegangen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will das nur noch mal fürs Protokoll haben; deswegen ist das wichtig. Ich habe das natürlich gelesen.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Das ist klar. Ich gebe das hier noch mal kurz wieder und würde dann an die Kollegen weitergeben. – Zur ersten Frage will ich mal so beginnen: Es wird hier auf die funktionelle Klasse II und III fokussiert. Blickt man in die Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie – und ich glaube, das ist für die klinische Versorgung einfach relevant –, so geht es darin nicht ausschließlich um die funktionelle Klasse II oder III, sondern die Therapiestrategien basieren auf einer Risikostratifikation für die einzelnen Patienten, in die die WHO-Funktionsklasse eingeht, aber auch zahlreiche andere Parameter. Hier gibt es zum einen Empfehlungen für die Therapieeinleitung bei Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung, und zum anderen gibt es weitere Therapieempfehlungen für Patienten, die bereits auf Medikation eingestellt sind. Auch hier gibt es dann unter Therapie wieder eine Risikostratifizierung, und die entsprechenden Behandlungsempfehlungen basieren auf dem Mortalitätsrisiko. Das sind diese Ampeltabelle, die in unserer Stellungnahme auch aufgeführt ist, und der entsprechende Therapiealgorithmus. Hier werden die Patienten zu Beginn nach dem sogenannten 3-Strata-Prinzip in niedriges, intermediäres und hohes Mortalitätsrisiko mit einer klaren Therapieempfehlung für parenterale Prostanoiden für Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko eingeteilt. Darüber hinaus verweist der Text auch darauf, dass parenterale Prostanoiden auch bei Patienten mit intermediärem Risiko, aber mit sehr deutlich, mit pathologisch veränderter Hämodynamik im Rechtsherzkatheter zum Einsatz kommen können.

Der weitere Therapieverlauf ist, glaube ich, jetzt auch explizit relevant für die Beurteilung hier; denn es geht ja nicht um neu diagnostizierte Patienten, sondern um Patienten, die bereits in Therapie sind. Die Leitlinienempfehlungen zeigen: Hier gibt es eine Empfehlung für die zusätzliche Gabe von parenteralen Prostanoiden für die Patienten mit hohem, aber auch mit intermediär hohem Sterblichkeitsrisiko.

Und wenn wir uns Zahlen zum Sterblichkeitsrisiko angucken: Hohes Sterblichkeitsrisiko bedeutet, dass die erwartete Ein-Jahres-Mortalität größer als 20 Prozent ist. Das intermediäre Risiko liegt irgendwo im Bereich zwischen 10 und 20 Prozent, ist also erheblich. Hier gibt es eine klare Empfehlung für parenterale Prostanoiden.

Das mag vielleicht zum einen erklären, dass wir der Meinung sind, dass die Basistherapie der Patienten in der STELLAR-Studie sehr wohl den Empfehlungen und auch dem klinischen Standard entsprach. Zum anderen will es aber auch noch einmal den zusätzlichen Medical Need, den es in dem Feld gibt und gab, deutlich machen. Dies untermauert auch noch einmal die Relevanz der Studiendaten.

In der Stellungnahme sind wir bezüglich der Prostanoiden auch auf den Einsatz in Deutschland eingegangen. Vielleicht übergebe ich an dieser Stelle mal an Marius Hoeper. Hier hatten wir ja einerseits die Daten aus dem COMPERA-Register für Deutschland mit aufgeführt, andererseits aber auch aus vergleichenden aktuellen Studien über STELLAR hinaus. – Vielleicht, Marius, können wir dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Dann Herr Professor Hoeper.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP): Lieber Herr Hecken! Lieber Stephan! Auch an alle anderen hier guten Tag und vielen Dank! Erst mal noch kurz zur Stellungnahme unserer Fachgesellschaft, die ja damals vom G-BA dazu eingeladen worden war. Da möchte ich wirklich noch einmal ergänzen: Das war ja, bevor dieses Verfahren stattfand, das wir beschrieben haben.

Zusammenfassend ist eine ERA-PDE5i-Kombinationstherapie mittlerweile der Standard der PAH-Therapie in Abhängigkeit vom Risikostatus, gegebenenfalls ergänzt um ein Prostazyklin-Derivat.

Für uns bedeutet das – und so hatten wir es damals ja auch schon gesagt, vor Sotatercept –, dass im Prinzip jede Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden sollte. Wir können nicht ganz verstehen, dass sich das jetzt auf zwei Substanzklassen beschränkt, während eine, die gerade bei den schwerer kranken Patienten eine große Rolle spielt, hier ausgenommen wird.

Was wir eben gezeigt haben – das hatte Herr Rosenkranz gerade schon erwähnt –: Sowohl in den deutschen Registerdaten aus COMPERA als auch in der Publikation, die vom deutschen Zentren vor einigen Jahren gemacht wurde, im EPAR erwähnt, ist es so, dass praktisch 80 Prozent der Patienten, die parenterale Prostazykline bekommen haben, diese in einem Stadium der Funktionsklasse II und überwiegend III bekommen haben. Ähnlich viel, 20 Prozent dann etwa, erhielten dies im Stadium NYHA-IV. Einige dieser Patienten werden unter der Therapie natürlich auch wieder besser, verbessern also das Funktionsstadium. Man kann also beim besten Willen nicht sagen, es sei ungewöhnlich, dass NYHA-II/-III-Patienten mit Prostazyklinen behandelt werden.

Dann ist es natürlich auch so, dass viele Patienten von so einer Therapie nicht profitieren: Man setzt eine Therapie an, sieht die Patienten nicht profitieren und setzt sie wieder ab. Oder Patienten vertragen sie nicht. Bis zu 20 Prozent der Patienten, bei denen man eine Prostazyklin-Therapie beginnt, brechen diese Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten wieder ab. Man hat also, auch wenn nicht alle Patienten eine Prostazyklin-Therapie erhalten, natürlich dennoch eine sicherlich in den allermeisten Fällen optimierte, individuelle Therapie.

Was man dabei auch nicht vergessen sollte: Patienten empfinden den Beginn einer parenteralen Prostazyklin-Therapie in aller Regel als eine erhebliche Einschränkung in ihrem Leben, ihrer Lebensqualität. Es ist eine ausgesprochen nebenwirkungsreiche Therapie. Wenn man es subkutan einsetzt, ist es mit doch erheblichen, oft massiven und unkontrollierbaren Schmerzen assoziiert, und wenn man es intravenös macht, dann haben die Patienten eben das Leben mit diesen Zugängen und auch die entsprechenden Risiken. Das ist eine Therapie, die wir vermeiden wollen, und nicht eine Therapie, die wir einsetzen wollen. Wir setzen sie ein, wenn es nicht anders geht. Aber wenn möglich, vermeiden wir diese Therapie sehr gern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hoeper. – Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Professor Lange?

Herr Prof. Dr. Lange: Ja, vielen Dank. – Zur Therapieoptimierung vielleicht noch von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, genau. Das ist nämlich noch offen.

Herr Prof. Dr. Lange: Ich brauche nicht alles zu wiederholen. Zum einen zeigt die hohe Zahl der Patientinnen, die bereits auf parenteralen Prostanoiden sind und eine Dreifachtherapie haben, dass ja das Ziel im klinischen Alltag immer die Therapieoptimierung ist. Trotzdem bekommt man nicht alle Patientinnen und Patienten in diese Funktionsklasse II oder in diesen grünen Risikobereich. Das ist sozusagen unser Alltag. Also, auch wenn wir alles anwenden, was wir haben – Herr Rosenkranz sagte es schon; Stichwort: „Medical Need“ –, dann bekommen wir die Patienten nicht dahin. Manche verbessern sich, was das Phänomen erklärt, dass wir Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung unter Prostanoiden haben, die dann in der Funktionsklasse II sind. Auf der anderen Seite werden wir auch viele haben, die

trotz allem nicht da hinkommen und eine Zusatztherapie brauchen. Die Therapieoptimierung in dem Sinne wird meines Erachtens einmal dadurch reflektiert.

Als jemand, der sehr viele Patienten in diese klinischen Studien eingebracht hat, muss ich auch sagen: Immer, wenn ich einen Patienten oder eine Patientin in eine Placebo-kontrollierte Studie einschlieÙe, muss ich ein Back-up haben. Ich kann es ethisch und aus fachärztlicher Sicht nicht vertreten, jemanden einzuschließen, der keine optimierte Therapie hat. Ich denke, bei jedem Einzelpatienten in der Studie wird man einen Grund finden, weshalb er keine Dreifachtherapie hatte – Herr Hoeper hat es gesagt –: Medikamente, die nicht vertragen werden, werden abgesetzt etc.

Eine Möglichkeit zur Dosisanpassung bei Prostanoiden gab es ja meines Wissens auch in der Studie: dieses übliche langsame Hochsteigern um 10 Prozent. Ansonsten war auch jede Therapie gestattet und sogar Bestandteil des Endpunkts, der dann häufiger in der Placebo-Gruppe aufgetaucht ist.

Das vielleicht von meiner Seite als Ergänzung zur Therapieoptimierung und noch mal zu den Funktionsklassen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lange. – Frau Bickel von der KBV als Erstes, dann Frau Kunz vom GKV-SV. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Was ich jetzt den Aussagen der Kliniker entnommen habe und auch Ihrer Stellungnahme: Wir haben es hier in der Studie ja damit zu tun, dass 40 Prozent schon Prostazyklin-Analoga bekommen haben. Sie sagten jetzt, das könnte ja dann auch schon ein höheres Risiko sein. Aber würde man diese Prostazyklin-Analoga dann wieder herunterdosieren oder gar nicht mehr geben, wenn es keine Nebenwirkungen gibt und die Patienten gut eingestellt sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es hat sich Herr Professor Hoeper gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP): Ja, das ist eine sehr gute Frage. Das ist in vielen Fällen tatsächlich auch ein Ziel der Therapie. Wir haben ja unter Sotatercept eine zum Teil dramatische Verbesserung. Ich will das kurz einengen. Wir sprechen hier über zweckmäßige Vergleichstherapie. Aber ich muss einmal sagen, dass ich in den 30 Jahren, in denen ich Patienten mit PAH behandelt habe, noch nie eine für diese Patienten so effiziente Substanz gesehen habe. Das so für den Rahmen.

Und genau das passiert jetzt bei uns und auch in anderen Zentren: dass die Prostazyklin-Derivate, die bei den Patienten eingesetzt werden, zunehmend heruntertitriert und auch herauftitriert werden. Wir haben gerade die erste Publikation dazu eingereicht. Das ist etwas, das wirklich passiert – nicht bei allen Patienten, aber bei vielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Lange.

Herr Prof. Dr. Lange: Wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, wollten Sie wissen, ob das im Versorgungsalltag auch außerhalb der Studie passiert. Das möchte noch einmal ergänzen und ganz klar mit Nein beantworten, weil die pulmonale arterielle Hypertonie eine progrediente Erkrankung ist. Wenn man Medikamente, die gut vertragen werden und die wirken, wieder herausnimmt, geht das in der Regel mit einer sofort folgenden Verschlechterung des Patienten einher, gerade bei den Prostanoiden. In Deutschland reden wir hier über das Treprostinil und das Epoprostenol, das das erste Prostanoid war; das musste man aufgrund der kurzen Halbwertszeit kontinuierlich intravenös mittels Katheter geben. Wenn es da zu einer Unterbrechung kam, dann gab es teilweise lebensbedrohliche Rebound-

Phänomene innerhalb von Stunden. Insofern: Absetzen der Prostanoiden ohne diese neue Therapieoption im klinischen Versorgungsalltag? Definitiv nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich möchte das, was gerade gesagt wurde, noch einmal kurz untermauern. Für das Verständnis in der Runde ist das, glaube ich, wichtig. Bezüglich des Sterblichkeitsrisikos unter Therapie: Es ist nicht so, dass wir, wenn wir alles einsetzen, was wir seither zur Verfügung hatten, die Patienten damit in den grünen Bereich, in ein niedriges Mortalitätsrisiko überführen können. Wir reden trotz dieser Therapien über eine progrediente Erkrankung mit weiterhin erheblichem Mortalitätsrisiko. Patienten mit hohem Risiko kriegen vielleicht ein intermediär hohes oder intermediär niedriges Risiko. Die Erkrankung ist weiterhin mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und auch mit einem Sterblichkeitsrisiko verbunden. Ich glaube, das ist ganz wichtig für das Verständnis.

Deswegen ist, glaube ich, die neue Substanz in ihrer Wertigkeit als aus unserer Sicht so besonders einzuschätzen, weil es uns hiermit in erheblich besserem Maße gelingt, den Patienten zu helfen; Herr Hoepfer sagte das gerade. Ich habe auch noch nie in meiner langen Zeit hier eine Substanz gesehen, die den Patienten so sehr helfen konnte.

Vielleicht kann man in diesem Kontext durchaus auch erwähnen, dass wir in unserem Zentrum – und wie ich weiß, auch in anderen Zentren – über Patientenvereinigungen und von einzelnen Patienten kontaktiert worden sind, die uns fragten: „Können Sie mich hier einschließen? Ich habe gehört, die Patienten profitieren hier so.“ – Das war auch etwas, was ich in dieser langen Zeit noch nie erlebt habe, und das untermauert vielleicht die Daten aus der STELLAR-Studie bezüglich der klinischen Verbesserung für die Patienten. Ich habe noch nie einen regelrechten Hype um einen Studieneinschluss erlebt. Aber das ist hier passiert; ich glaube, das darf man ruhig auch erwähnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Frau Bickel, Nachfrage? Ergänzung?

Frau Bickel: Ja. Darf ich noch weitere Fragen stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Natürlich.

Frau Bickel: Es geht noch mal um diese Möglichkeit der Anpassung der Therapie. – Vielen Dank für die Beantwortung; das habe ich jetzt so vernommen. Das heißt, bei denjenigen, die durch eine PCA-Therapie zumindest stabil eingestellt sind, würde man ohne diese neue Therapie die PCA-Therapie nicht absetzen. Das ist das eine.

Jetzt es ja so, dass 34 Prozent der Studienteilnehmer eine Kombination von ERA und PDE5-Inhibitoren hatten. Jetzt stellen wir uns natürlich schon die Frage: Hätten diese nicht auch im Rahmen der Studie eskaliert werden müssen, zumal sie ja im Verum-Arm ein neues Medikament bekommen, das Sotatercept? 34 Prozent der Studienteilnehmer hatten also diese Kombination, und wenn ich die Leitlinie richtig verstanden habe, dann würde man, wenn die Patienten schon eingestellt sind – und sie hatten diese Erkrankung ja hier im Durchschnitt schon neun Jahre –, würde man bei intermediär niedrigem Risiko das Selexipag dazugeben oder den PDE5i-Wechsel auf Riociguat vornehmen. Das war ja hier in der Studie nicht möglich.

Jetzt noch mal die Frage: Entspricht das, was in der Studie passiert ist, dem Versorgungsalltag, gerade auch für diese Patienten, die eben auf ERA und PDE5i eingestellt waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Hoepfer.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP): Ja, ich fange mal wieder an. Ich kann mir gut vorstellen, dass die Kollegen gleich auch noch dazu sprechen. – Also, auch die Frage ist absolut an der Realität; das sind die entscheidenden Fragen, die man hier stellen muss. Ich hatte das eingangs schon einmal versucht zu sagen: Prostazykline sind Medikamente, die nicht für alle Patienten gut geeignet sind. Das Nebenwirkungsprofil ist wesentlich ausgeprägter als bei den ERAs und den PDE5-Hemmern. In der Zulassungsstudie für das Selexipag lag die Abbrecherquote wegen Nebenwirkungen im Verum-Arm tatsächlich bei etwas über 20 Prozent, das heißt sehr hoch, und das sehen wir im klinischen Alltag mindestens genauso oft.

Das Gleiche gilt für die Prostazykline. Die Datenlage zu den Prostazyklinen – sei es oral, intranvenös, parenteral – ist nach wie vor schwach, sodass die Empfehlungen in den entsprechenden Therapieleitlinien auch nicht so stark sind wie zum Beispiel für die initiale Kombinationstherapie mit ERA und PDE5-Hemmern. Das heißt, es gibt durchaus auch Situationen, wo man sagen kann: Ein Patient ist zwar noch nicht low risk, aber er wird so gut behandelt, dass wir nichts weiter dazugeben. Aber natürlich sind die Patienten in einer stabilen Situation solche, die man tatsächlich auch gut und mit gutem Recht in eine Studie einschließen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Rosenkranz, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ja. Man kann, glaube ich, nur untermauern, was Herr Hoeper sagte. – Noch mal zu den Leitlinienempfehlungen. Sie hatten das intermediär niedrige Risiko angesprochen. Wir haben hier bestimmte Möglichkeiten der Therapieoptimierung. Aus der klinischen Erfahrung gesprochen, glaube ich: Wenn man die Daten und auch die klinischen Erfahrungen, die wir bis jetzt über Sotatercept haben, mit einer Hinzunahme etwa von Selexipag vergleicht, dann reden wir hier, glaube ich, über ganz andere Dinge, über ein ganz anderes Ausmaß der klinischen Verbesserung. Diese Verbesserung ist sowohl für die Patienten spürbar – Besserung der Leistungsfähigkeit, Besserung der 6-Minuten-Gehstrecke und Weiteres – als auch durch objektive Parameter messbar. Ich glaube, diesen Punkt muss man erwähnen, dass man hier ein ganz anderes Ausmaß der Verbesserung erzielen kann.

Wie Herr Hoeper schon darlegte: Die Therapieentscheidungen müssen wir ja individuell mit den Patienten besprechen. Zur Hinzunahme von parenteralen Prostanoiden: Auf die Nebenwirkungen, auf die Schwierigkeiten dieser Therapie ist ja schon eingegangen worden; aber ich kann nur das untermauern, was Herr Hoeper gerade sagte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lange.

Herr Prof. Dr. Lange: Aufgrund der langen Zeit seit der Diagnosestellung bei diesen Patienten kann man, glaube ich, auch davon ausgehen, dass diese Optionen – die Umstellung auf Riociguat, Ergänzung Selexipag – bei den Patienten allesamt besprochen oder eben umgesetzt sind. Der Anteil der Prostanoid-Therapie ist im Vergleich zur Versorgungsrealität in der klinischen Studie auch höher, weil wir hier Patienten haben, die wirklich optimal behandelt sind, die diese idiopathische PAH haben und die wir dann auch in die Studien einschließen.

Und wie Herr Hoeper sagte: Manche Patienten mit schlechter Verträglichkeit – man klärt sie ausführlich auf – lehnen das zunächst erst mal ab. Und erst im Falle einer klinischen Verschlechterung, auch zum Beispiel in der klinischen Studie, willigen sie dann ein.

Die Einleitung von Prostanoiden fand ja auch häufiger in der Placebo-Gruppe statt als bei den anderen Patienten. Insofern, glaube ich, muss man da von einer optimalen Therapie ausgehen. Anpassungen bei den oralen Medikamenten sind in großem Umfang überhaupt nicht möglich, weil beispielsweise die Endothelin-Rezeptor-Blocker nur eine Dosis haben, die

man geben kann. Diese kann man nicht steigern. – Das noch mal zur Therapieanpassung und -optimierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, wenn Sie gestatten: Frau Preukschat wollte hierzu auch noch eine Anmerkung machen. Dann Sie wieder dran. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank. – Frau Bickel hatte ja die 34 Prozent der Patienten mit Zweifachtherapie eben angesprochen. Ich habe auch gerade aufmerksam zugehört. Wir haben genau aus diesem Grund – um zu verstehen, ob für diese Patienten weitere Optimierungen angezeigt waren – in unserer Bewertung weitere Angaben zu Hintergrundtherapie in Abhängigkeit der Risikostratifizierung gefordert. Wir können der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers entnehmen, dass wir hier rund ein Viertel Patienten in der Studie haben, die eine Zweifachtherapie erhalten, aber dennoch immer noch ein intermediär niedriges bis hohes Risiko aufweisen.

Nun haben die Experten gerade ausgeführt, dass es Gründe geben kann, warum diese Patienten keine Dreifachtherapie erhalten. Deshalb jetzt direkt meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Hat er Angaben zu diesen Patienten mit Zweifachtherapie in der Studie? Wurden dort in der Vergangenheit Therapieeskalationen, zum Beispiel Richtung Dreifachkombination, probiert? Warum sind diese Patienten „nur“ auf einer Zweifachtherapie? Liegen dazu weitere Angaben vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe eine Wortmeldung von Frau Gau dazu.

Frau Gau (MSD): Wir haben, wie Sie gesagt haben, die Angaben vorgelegt, und wir haben innerhalb der Studie nicht die gesamte Historie erhoben. Was wir aber erhoben haben, ist, ob die Patienten zu Baseline auf der maximal möglichen Anzahl Therapien waren. Bei allen Patienten mit Mono- oder dualer Therapie wurde diese Frage bejaht. Das heißt: Die Prüfarzte waren zum Zeitpunkt des Studienschlusses der Meinung, dass diese Patienten keine zusätzliche Therapie erhalten können, um den Risikostatus beeinflussen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gau. – Frau Preukschat, Kommentar dazu?

Frau Dr. Preukschat: Ich kann nur mein Bedauern darüber ausdrücken, dass uns da keine detaillierteren Angaben zu den Gründen vorliegen. In dem Zuge vielleicht auch noch: Uns fehlen auch weiterhin Informationen zur zulassungskonformen Dosierung der Wirkstoffe. – Das nur als Bemerkung am Rande.

Auch die Angaben zur Risikostratifizierung hätten wir uns, damit sie noch aussagekräftiger wären, eigentlich auch auf Wirkstoffebene gewünscht. – Ich hätte im weiteren Verlauf nachher auch noch weitere Fragen an den pU zu den Daten, würde diese jetzt aber erst mal zurückstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt hatten sich noch Herr Rosenkranz und Herr Hoeper gemeldet. Dann sind Frau Bickel und anschließend Frau Kunz dran. – Herr Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich verstehe natürlich Ihre Rückfrage. Ich würde die Punkte, die Sie eben angesprochen haben, aber als fast nicht relevant betrachten.

Zunächst zu den Dosierungen. Für PDE5-Hemmer und für Endothelin-Rezeptor-Antagonisten – das klang gerade schon mal an – gibt es fest empfohlene Dosierungen, die für die

Patienten eingehalten wurden. Hier gibt es nicht die Möglichkeit einer Therapieanpassung durch eine Dosissteigerung, weil die Dosierungen fix sind. Das trifft für diese beiden Substanzklassen zu.

Für die Wirkstoffe, die dann den Prostazyklin-Signalweg beeinflussen – hier reden wir im Wesentlichen über Selexipag –: Hier gibt es in der Tat keine feste Dosierung, sondern die Substanz wird herauftitriert, im Wesentlichen nach der Verträglichkeit. Das untermauert auch noch einmal die Schwierigkeiten, die wir mit – ich glaube, das kann man so sagen – allen Medikamenten haben, die den Prostazyklin-Signalweg beeinflussen: häufige Nebenwirkungen, schlechte Verträglichkeit. Diese zwingen uns dazu, die Dosis auf ein bestimmtes Maß einzufrieren oder sogar wieder zurückzuführen bzw. die Medikamente ganz abzusetzen. Wir reden hier von Nebenwirkungen, die von den Patienten einfach nicht toleriert werden.

Auch in der Zulassungsstudie für Selexipag sieht man eine hohe Abbrecherquote im Hinblick auf Nebenwirkungen. Das Gleiche gilt für die parenteralen Prostanoiden; auf die Schwierigkeiten diesbezüglich hatte Herr Hoeper gerade schon hingewiesen.

Ich glaube, für die Einschätzung der Daten ist es wichtig, dass man sich vielleicht auch noch einmal den Vergleich der Therapie zu Beginn der Studie im Vergleich zur Versorgungsrealität in Deutschland ansieht. Vielleicht kann Herr Hoeper auch hierzu noch einmal kurz Stellung nehmen. Wir haben das ja in unserer Stellungnahme mit aufgeführt: Zum einen die Versorgungsrealität in Deutschland in Bezug auf den Punkt, den Sie gerade angesprochen haben, zum anderen den Vergleich mit anderen randomisierten klinischen Studien, die kürzlich publiziert worden sind. Ich glaube, es ist wichtig, dass man hier nicht an der Realität vorbeiredet, sondern das berücksichtigt, was nachweislich der Fall ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hoeper hatte sich schon gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Hoeper.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP): Also, ich habe Schwierigkeiten, der IQWiG-Argumentation zu folgen. Auf der einen Seite heißt es: Es muss eine duale Kombinationstherapie sein, sonst ist es nicht zVT. Auf der anderen Seite hören wir, dass eigentlich alle Patienten auf Dreifachtherapie mit Prostazyklinen sein sollen, sonst seien sie ja nicht optimal therapiert.

Ich glaube, wir können hier wirklich davon ausgehen – das ist mehrfach gesagt worden –, dass die Patienten individuell optimal therapiert waren. Ich wüsste auch gar nicht, wie ein pharmazeutisches Unternehmen dies im Einzelfall noch mehr dokumentieren sollte, als das hier stattgefunden hat.

Einen Punkt von Herrn Rosenkranz greife ich noch auf. Wir haben das in der Stellungnahme am Ende auch noch angezeigt: Wir haben die fünf zuletzt publizierten PAH-Studien zwischen 2022 und 2024 mit verschiedenen Substanzgruppen noch einmal zusammengefasst: Die Patientencharakteristika sind praktisch identisch mit STELLAR. Das sind die gleichen Patientenkollektive, und die Behandlung ist ausgesprochen ähnlich, was den Einsatz der Prostazykline betrifft. Das heißt, das reflektiert den Standard nicht nur in dieser besonderen Studie, sondern allgemein. Das ist das, was wir heute in Studien sehen. Wenn wir das grundsätzlich infrage stellen, dann brauchen wir eigentlich hier vor dem G-BA PAH gar nicht mehr zu diskutieren, weil wir dann einfach eine völlig andere Realität haben. Ich glaube, die Realität bildet sich in den Studien ab. Es ist nicht nur eine, es sind jetzt, wie gesagt, fünf konsekutive Studien. Es sind auch alle fünf konsekutiven Studien – nicht ausgewählte Studien – praktisch identisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Sie waren die Fragestellerin. Möchten Sie fortfahren?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Mich interessiert auch noch mal – Sie hatten eben dazu ausgeführt –: Bei eingestellten Patienten wird ja irgendwann das Risiko nach diesem 4-Strata-Modell berechnet. Die Frage ist: Wie häufig, in welchen Abständen machen Sie diese Berechnungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lange, Sie hatten sich eben gemeldet.

Herr Prof. Dr. Lange: Ich wollte noch ergänzen, was wir auch schon einmal angeführt hatten: den Aspekt der Ethik des behandelnden PAH-Spezialisten. In dem Moment, wo man einen Patienten in eine Placebo-kontrollierte Studie einschließt, kann man nicht sagen: Ach, er wird schon Verum bekommen, dann behandle ich ihn mal nicht optimal. Ich hoffe auf das neue Medikament. – Ich kann es mit einem Patienten nur wirklich gut besprechen, wenn ich sage: Ich setze Sie keiner Gefahr aus, wenn ich Sie in diese Studie einschließe. – Das ist ganz wichtig.

Zur Häufigkeit der Routinekontrollen. Wir sehen die Patienten alle drei Monate in der klinischen Routine, wenn sie noch stabiler sind, manchmal auch in etwas größeren Abständen, und engmaschiger nach Therapieänderungen. Diejenigen Patienten, die auf parenteralen Prostanoiden sind, sehen wir in der Regel noch engmaschiger, weil diese meistens über eine implantierte Pumpe appliziert werden, die in regelmäßigen Abständen – so zwischen vier und sechs Wochen – wieder befüllt werden muss. Also, die sind öfter im Zentrum. Im Rahmen der klinischen Studie jetzt waren die Patienten alle drei Wochen da, auch zur Injektion des Studienpräparates. Sie wurden also engmaschiger verfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe jetzt eine abschließende Frage – dann höre ich auch wirklich auf – an den pharmazeutischen Unternehmer. Wenn ich es der Studie richtig entnehmen konnte, waren ja Therapieanpassungen erlaubt, aber dann wurden sie ja, glaube ich, noch ausgewertet. Vielleicht könnten Sie noch einmal den Prozentsatz nennen, zu dem dann tatsächlich Therapieanpassungen erfolgt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau.

Frau Gau (MSD): Im Kontrollarm – und ich denke, das ist der, den wir hier vor allem diskutieren – sind bei 19,4 Prozent der Patient/-innen im Verlauf der Studie Therapieanpassungen oder Therapieeskalationen erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Sagen Sie noch mal kurz, wie diese ausgewertet wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau.

Frau Gau (MSD): Das ist eine zusätzliche Auswertung, die wir für den G-BA durchgeführt haben, und wir haben uns angeschaut: Welche Patienten hatten noch eine Dosisanpassung oder einen Wirkstoffwechsel oder die Hinzunahme eines weiteren Wirkstoffes?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ja, aber wie wurden diese ausgewertet? Wie gingen sie in die Analysen ein? Das war meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau.

Frau Gau (MSD): Ich nehme an, Sie wollen wissen, ob es sich um Patienten mit Anpassungen handelt oder um Anpassungen insgesamt. Es sind Patienten mit Therapieanpassungen. Da können also auch mehrfach Therapieanpassungen beim selben Patienten erfolgt sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe es immer noch nicht verstanden. Mir ging es darum: Was ist mit den Patienten, die Therapieanpassungen bekommen haben, egal ob Eskalation etc.? Was ist mit denen passiert? Wie sind sie in dieser Studie berücksichtigt worden? Sind sie ausgewertet worden, oder was hat man mit den Patienten gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau.

Frau Gau (MSD): Danke, jetzt habe ich Sie verstanden. – Die Patienten sind in der Studie weiter ausgewertet worden. Wenn dieses Ereignis im Rahmen der klinischen Verschlechterung erhoben wurde, hatten sie dort ein Ereignis und wurden dort gewertet. Und für alle anderen Endpunkte wurden die Patienten weiter beobachtet und in die Analysen eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. Das wollte ich wissen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Kunz und anschließend noch Frau Preukschat mit den angekündigten Fragen. – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Kunz: Vielen Dank. – In der Tat hatte ich auch viele Fragen zur optimalen Therapieeinstellung. Anhand der Ausführungen ist mir dies immer noch nicht ganz klar, insbesondere mit Blick auf die erforderliche Therapieanpassung im Kontrollarm. Es ist für mich immer noch nicht nachvollziehbar: Wie kann man erst sagen, die Patienten waren optimal eingestellt, und für die Patienten kam im Grunde auch keine Eskalation infrage, und dann hat sich im Rahmen der Studie gezeigt, dass die Anpassung eben doch erforderlich und auch möglich war? Das ist für mich nicht nachvollziehbar. Das ist ein Punkt, der noch offen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe Herrn Professor Rosenkranz und Herrn Professor Hoepfer, die sich gemeldet haben. – Herr Rosenkranz.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Danke schön. – Ich glaube, die Fragen sind ja verständlich, und in der Tat müssen wir das vielleicht aus dem klinischen Kontext heraus noch einmal erläutern. Es ist vorhin schon angeklungen, dass wir auch in den Leitlinien regelmäßige Verlaufskontrollen in relativ kurzen Zeitabständen empfehlen. Wir sehen diese Patienten alle drei bis sechs Monate. Wir messen bestimmte Dinge, und diese Dinge gehen dann in die Risikostratifizierung ein.

Es ist unabhängig von Studien nicht unüblich, dass eine gewisse Therapieanpassung erforderlich ist. Ich glaube, bezüglich der Datenauswertung muss man noch mal darauf hinweisen, dass in dem Studienprotokoll – und so ist es in der Regel in diesen Studienprotokollen – eine signifikante Eskalation der Therapie, insbesondere die Hinzunahme einer parenteralen Prostanoid-Therapie, Teil des Endpunktes für Ereignisse ist; das klang ja gerade schon an.

Also, zusammengefasst: Wir sehen diese Patienten in regelmäßigen Abständen. Entsprechend den Leitlinien machen wir eine Risikostratifizierung und entscheiden dann, bei wem eine zusätzliche Therapie notwendig ist. In diesem Kontext muss man auch noch mal darauf hinweisen, dass die Therapiemöglichkeiten bis jetzt eingeschränkt sind. Weiterhin – es klang eingangs an – macht man nicht mal eben so eine zusätzliche parenterale Prostanoid-Therapie. Außerdem gab es bei einem Teil der Patienten sicherlich den Versuch einer Therapie-

eskalation, der dann aufgrund von Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen wieder beendet wurde.

Aber wie Herr Lange gerade schon sagte: Aus ethischen Gründen es ist nicht statthaft, diese Patienten nicht optimal vorbehandelt zu haben, wenn sie in eine Studie eingeschlossen werden, und die optimale Therapie richtet sich eben nach dem Risikostatus und nicht allein nach der funktionellen Klasse; ich glaube, das ist noch mal wichtig zu verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Herr Hoeper.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP): Vielen Dank. – Ich glaube, der entscheidende Punkt, Frau Kunz, ist vielleicht noch ein ganz anderer. Wir haben Therapien für die PAH, glücklicherweise. Die Therapien sind auch gut; aber sie sind alles andere als sehr gut. Wir sind ganz, ganz weit weg davon, dass wir die Krankheit mit den Therapien, die wir haben, kontrollieren können. Deswegen – es wurde schon gesagt – haben wir unter optimierter Therapie im Moment eine mediane Überlebensrate von fünf bis sieben Jahren nach Diagnosestellung – unter optimierter Therapie.

Das heißt, das ist desperate für alle Beteiligten, und die STELLAR-Studie zeigt eigentlich genau das Problem. Wir haben die Patientenfunktionsklasse NYHA-II/III in der mittleren Gehstrecke bei etwa 400 Metern. Das ist nicht schlecht. Die Patienten leben damit nicht schlecht, aber sie haben immer noch einen mittleren Pulmonalisdruk von über 50 mmHg, einen pulmonal-vaskulären Widerstand von mehr als 10. Das heißt, diese Patienten werden am Rechtsherzversagen sterben. Sie werden sterben, wenn wir nichts anderes tun.

Und da kommt jetzt eben diese neue Therapie, und das ist der Bedarf. Das ist nicht der Bedarf in diesem Moment, sondern der perspektivische Bedarf, wo wir mit den Patienten hinwollen. Wir wollen doch alle, dass wir irgendwann mal an den Punkt kommen, wo wir bei der PAH von einer Remission sprechen können, wie bei HIV und anderen Erkrankungen. Sotatercept ist das erste Medikament, mit dem wir in die Richtung kommen, und darum muss es gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz.

Frau Kunz: Es bleiben noch Fragezeichen, aber ich glaube, das wurde jetzt erschöpfend diskutiert. Ich hätte tatsächlich noch weitere Fragen, wenn ich die noch stellen darf.

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

Frau Kunz: Zum einen: An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich eine Frage zu den Angaben bezüglich der Mortalität. Im EPAR wird dazu ausgeführt, dass es auch zwei Todesfälle im Sotatercept-Arm gab. Die sind jetzt in der Auswertung, die Sie vorgelegt haben, nicht erkennbar. Können Sie diese Diskrepanz erklären?

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

Frau Gau (MSD): Genau. – Die primäre Analyse zur Mortalität war eine Analyse zu Woche 24, weil die Patienten im Nachgang die Möglichkeit hatten, wenn sie nicht hinreichend auf die Therapie angesprochen hatten, in die Long-Term-Extension-Studie zu wechseln und dort auf die aktive Therapie mit Sotatercept zu kommen, auch aus dem Kontrollarm. Wir sehen, dass Patienten aus dem Kontrollarm wesentlich früher davon Gebrauch gemacht haben. Das heißt, eine Analyse nach Woche 24 unterliegt einer gewissen Verzerrung.

Aber wie Sie korrekt gesehen haben, sind innerhalb der Studie STELLAR nach Woche 24 weitere Todesfälle eingetreten, zwei im Sotatercept-Arm und ein weiterer im Placebo-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz?

Frau Kunz: Vielen Dank für die Beantwortung. – Ich hätte tatsächlich noch eine zweite Frage, auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Im EPAR wird auf die noch laufende Studie HYPERION verwiesen. Können Sie sagen, was das für eine Studie ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmid.

Frau Schmid (MSD): Ja, bei HYPERION handelt es sich, wie Sie richtig festgestellt haben, um eine noch laufende Studie. Hier sind wie bei STELLAR Patienten mit der Funktionsklasse II und III eingeschlossen. Der einzige Unterschied ist, dass ein kürzerer Diagnosezeitraum vor Studieneinschluss vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann wieder zurück an Frau Kunz.

Frau Kunz: Die Studie läuft also noch. Wann wird sie abgeschlossen sein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmid.

Frau Schmid (MSD): Das hängt tatsächlich noch an der Rekrutierung. Von daher können wir aktuell noch nicht abschätzen, wann die Studie abgeschlossen sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Frau Kunz, weitere Fragen?

Frau Kunz: Ja, ich hätte tatsächlich noch eine Frage an die Kliniker zu den Nebenwirkungen. Im EPAR wird dazu ausgeführt, dass unter Sotatercept deutlich häufiger zum Beispiel Blutungsereignisse aufgetreten sind: bei 35 Prozent im Vergleich zu 15 Prozent im Kontrollarm. Können Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe jetzt, dass Herr Hoeper die Hand oben hat.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP): Ja, das ist wahrscheinlich mein Thema. – Sotatercept hat ein ganz einzigartiges Nebenwirkungsprofil. Es stechen drei Dinge heraus: Anstieg der roten Blutkörperchen, was klinisch in aller Regel nicht relevant ist, die Entwicklung von Gefäßerweiterungen im Bereich der Haut und eben die angesprochenen Blutungsereignisse. Das sind vor allem Nasen- und Zahnfleischbluten. Das wurde in allen Studien beobachtet. Es sind vom Schweregrad her ganz überwiegend milde, selten moderate Nebenwirkungen. Sie erfordern praktisch nie eine Intervention, sind selbstlimitierend, und wir haben keine Studienabbrecher aufgrund dieser Nebenwirkungen oder eine sehr geringe Rate, wenn wir alle Studien zusammennehmen. Das ist etwas, das wir beobachten. Es ändert derzeit aber nichts an der Nutzen-Risiko-Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hoeper. – Frau Kunz, weitere Frage?

Frau Kunz: Vielen Dank, das waren alle meine Fragen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Ich habe auch noch ein paar wenige Fragen zu den Daten der Studie mit Blick auf ein ja nicht ausgeschlossenes mögliches Addendum. Zunächst einmal die Anmerkung, dass wir Frau Kunz darin zustimmen, dass für die Mortalität der komplette Studienzeitraum betrachtet werden sollte. Das heißt, wir würden auf diese Daten, die sich ja auch im Studienbericht finden, im Falle einer möglichen Bewertung der Daten zurückgreifen, wo sich übrigens aus meiner Sicht – das werden wir noch einmal prüfen – derzeit auch keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Mortalität mehr zeigen.

Im Anschluss daran habe ich eine Frage zu den vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen. Gemäß Angaben in Modul 4 beziehen sich diese Auswertungen, wie ja auch die

Mortalität, auf den Zeitraum bis Woche 24. Wir haben das aber geprüft, und die Zahlen stimmen mit den Auswertungen über den kompletten Studienzeitraum aus dem Studienbericht zum Datenschnitt Dezember 2022 überein. Also, das können aus unserer Sicht nicht die Woche-24-Daten sein. Vielleicht könnten Sie das noch einmal prüfen.

Weitere Nachfrage. Auch die Angaben zu den Beobachtungszeiten, zu den SUE in Modul 4, scheinen uns nicht korrekt zu sein. Es zeigen sich sehr unterschiedliche Beobachtungszeiten, was dann für die Verwendung eines Hazard Ratio sprechen würde. Sie stimmen auch nicht mit denen überein, die Sie jetzt in der Stellungnahme für eine mögliche Teilpopulation nachgereicht haben. Könnten Sie vielleicht dazu noch mal ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmid oder Frau Gau? – Frau Gau.

Frau Gau (MSD): Ich bin sehr überrascht, weil wir der Überzeugung sind, dass wir korrekte Analysen eingereicht haben. Natürlich werden wir das noch einmal prüfen und uns gegebenenfalls melden. Tatsächlich kann ich das ad hoc nicht verifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber schauen Sie bitte noch mal nach. Wenn wir ein Addendum machen, dann brauchen wir das natürlich. Dann wäre es gut, wenn wir da eine gewisse Konsistenz und Klarheit hätten. Bis Ende der Woche dann, bitte. – Okay. – Frau Preukschat, weitere Anmerkungen oder Fragen?

Frau Dr. Preukschat: Nein, das war es. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich mal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit zur Zusammenfassung geben. Machen Sie das wieder, Frau Frénoy?

Frau Frénoy (MSD): Ja. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses, vielen Dank für die rege Diskussion und die Möglichkeit, heute zu den Daten zu sprechen.

Zum Abschluss dieser Anhörung möchte ich noch einmal die entscheidenden Punkte zusammenfassen, die die Bedeutung von Sotatercept für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und für die Patientinnen und Patienten unterstreichen. Sotatercept bietet einen wegweisenden, neuen therapeutischen Ansatz, der weit über die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten hinausgeht. Es ermöglicht den Patientinnen und Patienten, ihr Leben wiederzugewinnen. Wir haben es von den Klinikern gehört – und ich zitiere Herrn Professor Lange, wenn ich mich nicht irre –: „Wir haben noch nie eine so effiziente Therapie gesehen.“ Wir haben von den anwesenden Klinikern auch gehört: Patienten wollen Sotatercept einnehmen. – Das haben die Kliniker in ihren Expertenzentren gesehen. Das haben wir als pU auch miterleben können, als wir im Rahmen eines Härtefallprogramms zwischen April und September 2024 in 11 Expertenzentren nahezu 30 Patientinnen und Patienten Sotatercept zur Verfügung stellen durften.

Die Ergebnisse der STELLAR-Studie bilden den deutschen Versorgungskontext realistisch ab; das haben wir heute noch einmal gehört. Somit erfüllt die Studie die Anforderungen an valide Studiendaten gemäß den bestehenden gesetzlichen Vorgaben.

Wir haben heute umfangreich zu der zVT-Umsetzung gesprochen. Zum Thema Prostazyklin-Analoga konnten die Kliniker sehr klar formulieren und erklären, warum diese auch total oder ganz Bestandteil der Therapie für PAH-Patientinnen sind, auch bei Patienten der WHO-Funktionsklasse II und III. Wie wir gehört haben, ist dies auch im COMPERA-Register zu sehen. Somit ist die zVT von der Prostazyklin-Seite in der Studie gut umgesetzt.

Wir haben auch umfangreich zum Thema der Patientenoptimierung gesprochen und haben hier auch von den Klinikern hören können, dass die Patienten in der STELLAR-Studie optimal versorgt wurden. Professor Lange hat es auch aus ethischer Sicht sehr schön erläutert: Es ist natürlich für Kliniker nicht vertretbar, dass Patienten nicht optimal therapiert werden. Es wurde sehr klar formuliert, dass die Patienten in der STELLAR-Studie optimal versorgt wurden. Die Daten der STELLAR-Studie sind somit valide und für die Nutzenbewertung geeignet.

Allerdings wollten wir noch einmal hervorheben, dass die Daten nicht nur valide sind, sondern klar den erheblichen Zusatznutzen von Sotatercept zeigen. Das Risiko, zu versterben, wurde signifikant reduziert; das haben wir in der STELLAR-Studie gesehen. Dies traf auch auf Patientinnen und Patienten zu, die auf bestehende Therapieoptionen nicht ausreichend angesprochen haben. Wir haben auch die deutlichen Verbesserungen im Endpunkt 6-Minuten-Gehstrecke gesehen, was natürlich zeigt, dass klinische Fortschritte spürbare Freiheit und Unabhängigkeit im Alltag zurückgeben.

Sotatercept ist somit nicht nur ein weiterer Baustein in der Behandlung der PAH; ich glaube, das haben die Kliniker heute auch deutlich ausgedrückt. Es ist wirklich ein Paradigmenwechsel, der Patientinnen und Patienten Chancen auf ein besseres Leben bietet. Die vorgelegten Daten sind medizinisch wegweisend und zeigen klare Vorteile, die den erheblichen Zusatznutzen von Sotatercept untermauern. Ein Produkt mit derart bahnbrechenden Daten sollte im AMNOG-Prozess genauso behandelt werden wie jedes andere Produkt, das solch außergewöhnliche Ergebnisse vorweisen kann.

Nach allem, was wir heute gehört haben, sind wir optimistisch, dass die Studiendaten der STELLAR auch im Rahmen der Nutzenbewertung angemessen gewürdigt werden. Wir bedanken uns zu diesem Zeitpunkt sehr und wünschen Ihnen im heutigen Unterausschuss weiterhin gute Anhörungen. – Auf Wiedersehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Rosenkranz, Herrn Hoeper und Herrn Lange dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. – Wir werden selbstverständlich im Nachgang zu diskutieren haben, was Gegenstand der Stellungnahme war und was heute hier gesagt worden ist.

Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-349 Sotatercept

Stand: März 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Sotatercept zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen grundsätzlich infrage: • Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation • physiotherapeutische Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V</u> • Riociguat (Beschluss vom 03.09.2020) • Macitentan (Beschluss vom 6. April 2017) • Selexipag (Beschluss vom 15. Dezember 2016)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Sotatercept	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: "zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse II und III"
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA):	
Macitentan C02KX04 Opsumit®	Opsumit®, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III. Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PAH nachgewiesen, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern.
Bosentan C02KX01 Bosentan Heumann®	Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptomen bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei: – Primärer (idiopathischer und erblicher) pulmonal arterieller Hypertonie – Sekundärer pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung – Pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie. Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO-Funktionsklasse II gezeigt.
Ambrisentan C02KX02 Volibris®	Volibris® ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen.
Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE5)-Inhibitoren:	
Sildenafil G04BE03 Revatio®	Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden bei primärer PAH und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.

Tadalafil G04BE08 Adcirca®	Adcirca® ist angezeigt zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose.
Prostazyklin-Analoga:	
Iloprost B01AC11 Ventavis®	Behandlung erwachsener Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik.
Treprostinil B01AC21 Remodulin®	Behandlung von idiopathischer oder familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome bei Patienten mit New York Heart Association(NYHA)-Funktionsklasse III.
Epoprostenol B01AC09 Epoprostenol- Rotexmedica®	Epoprostenol-Rotexmedica® ist indiziert zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbare PAH und mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III – IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).
Selektive Prostacyclin (IP)-Rezeptor-Agonisten	
Selexipag B01AC27 Uptravi®	Uptravi® ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Die Wirksamkeit wurde bei PAH, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).
Stimulator der löslichen Guanylatyclase	
Riociguat C02KX05 Adempas®	Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand März 2023)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-349 (Sotatercept)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	25
3.3 Leitlinien.....	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen	36
Anhang	37

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CTEPH	chronic thromboembolic disease
ERA	endothelin receptor antagonists
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mPAP	mean pulmonary artery pressure
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	or New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PAH	pulmonary arterial hypertension
PDE5	Phosphodiesterase 5 inhibitors
PVR	pulmonary vascular resistance
RR	Relatives Risiko
sGC	Soluble guanylate cyclase
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WHO-FC	WHO-Functional Class
6MWD	Six-minute walk distance (6MWD) test

1 Indikation

Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse II und III.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Pulmonal-arterielle Hypertonie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.01.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 846 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Barnes H et al., 2019 [1].

Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension

Zielsetzung

To determine the efficacy of PDE5 inhibitors for pulmonary hypertension in adults and children.

Methodik

Population:

- any individual with a diagnosis of pulmonary hypertension from any cause who required medical treatment for their condition.

Intervention:

- PDE-5 inhibitors

Population:

[...] any individual with a diagnosis of pulmonary hypertension from any cause who required medical treatment for their condition.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Comparison 1 specifically assesses the effects of PDE5 inhibitors compared to placebo on Group 1 PAH, confirmed as a mean pulmonary artery pressure ≥ 25 mmHg by right-heart catheterisation.2. Comparison 2 compares PDE5 inhibitors with placebo in PAH participants on combination therapy.3. Comparison 3 compares PDE5 inhibitors to ERAs in PAH participants. |
|--|
4. Comparison 4 includes group 2 pulmonary hypertension participants with a diagnosis of pulmonary hypertension and left-heart disease, as defined by the authors.
 5. Comparison 5 includes group 3 pulmonary hypertension participants with a diagnosis of pulmonary hypertension and lung disease, as defined by the authors.
 6. Comparison 6 included group 4 pulmonary hypertension participants with a diagnosis of pulmonary hypertension and chronic thromboembolic disease (CTEPH), as defined by the authors.
 7. Comparison 7 included mixed group 2 to 5 pulmonary hypertension participants with a diagnosis of pulmonary hypertension as defined by the authors.

Intervention und Komparator:

[...] studies comparing any type of PDE5 inhibitors by any route of administration with placebo or any other treatment used for pulmonary hypertension.

Primäre Endpunkte:

- Change in WHO functional class
- Six-minute walk distance (6MWD)
- Mortality

Sekundäre Endpunkte:

- Haemodynamic parameters, including change in mean pulmonary artery pressure, change in cardiac output, cardiac index
- Exercise capacity other than six-minute walk distance
- Quality of life / health status, by any validated scale
- Dyspnoea score, including visual analogue scale or Borg scale
- Hospitalisation / intervention
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

[...] searches of the following databases up to 26 September 2018:

1. The Cochrane Airways Group Register of Trials,
2. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) through the Cochrane Register of Studies Online,
3. MEDLINE (Ovid) 1950 to 26 September 2018,
4. Embase (Ovid) 1974 to 26 September 2018,
5. US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov,
6. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform.

[...] searched for handsearched conference abstracts and grey literature through the CENTRAL database.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane 'Risk of bias' assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nineteen trials included group 1 PAH participants (Albini 2017; Bharani 2003; Bharani 2007; Boonstra 2005; Galiè 2005a; Galiè 2009; Galiè 2015; Inversen 2009 (specifically Eisenmenger's syndrome); Jing 2011; Mazzanti 2013; Mukhopadhyay 2011; (Barst 2012; Pali 2014 – specifically children with PAH); Sastry 2004; Simonneau 2008; Singh 2006; Vizza 2017a; Wilkins 2005; Zhuang 2014).
- All studies were randomised [...].
- Eleven trials in PAH patients compared a PDE5 inhibitor to placebo: seven trials compared sildenafil to placebo, three compared tadalafil to placebo, and one compared vardenafil to placebo.
- Four studies compared PDE5 inhibitors to placebo, whilst on additional combination therapy (all as add-on therapy), and four studies compared PDE5 inhibitors to endothelin receptor antagonists.

Charakteristika der Population:

Most trials recruited participants with WHO functional class II and III.

Qualität der Studien: (⇒ Anhang Abbildung 1)

There are sufficient trials of high quality in the use of PDE5 inhibitors compared to placebo for group 1 PAH. Most trials had a low risk of bias and the direction of effect was consistent across studies.

Studienergebnisse:

Tabelle 1: Summary of findings for the main comparison. Group 1 Pulmonary arterial hypertension – PDE5I compared to placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with PDE5I				
Improvement in WHO functional class	61 per 1000	358 per 1000 (204 to 549)	OR 8.59 (3.95 to 18.72)	282 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	-
Six-minute walk distance	Ranges from 170 - 319 m ^a	MD 48 metres higher (40 higher to 56 higher)	-	880 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ ^b MODERATE	6MWD in PAH MCID is 41 metres
Mortality	41 per 1000	9 per 1000 (3 to 28)	OR 0.22 (0.07 to 0.68)	1119 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	-
Quality of life SF-36: (scores 1 to 100, higher scores indicate better QoL) EQ-5D questionnaire: (higher scores indicate worse QoL) CHFQ: (lower scores indicate worse QoL)	Galiè 2005a found a statistically significant improvement in all SF-36 domains for sildenafil-treated participants, and when compared to placebo in physical functioning (P < 0.001), general health (P < 0.001), and vitality (P < 0.05). There was also a statistically significant improvement in placebo-treated participants in the physical functioning domain. Galiè 2005a found statistically significant improvements for the EQ-5D current health status (P < 0.01) and utility index (P < 0.01). Sastry 2004 found a statistically significant difference for the CHFQ fatigue domain (sildenafil post-treatment score 22.33, SD 4.82 compared to placebo post-treatment score 20.67, SD 5.19; P = 0.04), and a non-statistically significant difference in the emotional function domain (sildenafil post-treatment score 37.33, SD 9.3, compared to placebo post-treatment score 34.71, SD 10.91; P = 0.06), favouring sildenafil compared with placebo.		-	163 (2 RCTs)	-	Data considered too heterogeneous to meta-analyse
PAP	-	MD 6.43 mmHg lower (8.13 lower to 4.74 lower)	-	453 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ ^b MODERATE	The higher the mean PAP, the worse the PH

RAP	-	MD 1.35 mmHg lower (2.34 lower to 0.36 lower)	-	341 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	The higher the RAP, the worse the PH
Cardiac index	-	MD 0.28L/min/m ² higher (0.16 higher to 0.4 higher)	-	239 (4 RCTs)	⊕⊕⊕ ^b MODERATE	The lower the cardiac index, the worse the PH
PVR	-	MD 4.74 WU lower (6.13 lower to 3.35 lower)	-	266 (3 RCTs))	⊕⊕⊕⊕ HIGH	The higher the PVR, the worse the PH

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

6MWD: six-minute walk distance; **CI:** Confidence interval; **EQ-5D:** EuroQoL 5D; **MCID:** minimal clinically important difference; **MD:** mean difference; **OR:** odds ratio; **PAP:** pulmonary arterial pressure; **PDE-5i:** phosphodiesterase-5 inhibitor; **PH:** pulmonary hypertension; **PVR:** pulmonary vascular resistance; **RAP:** right atrial pressure; **RCT:** randomised controlled trials; **SD:** standard deviation; **SF-36:** Medical Outcomes Study 36-item short form; **WU:** woods units; **WHO:** World Health Organization

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^aPost-treatment values for participants in the placebo group were presented in two studies only; the remaining included studies presented a mean difference only.

^bDowngraded due to imprecision owing to significantly high heterogeneity, although the direction of effect is consistent.

Tabelle 2: Summary of findings 2. Group 1 Pulmonary arterial hypertension – PDE5I compared to placebo, on combination therapy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo, on combination therapy	Risk with PDE5I				
Improvement in WHO functional class	263 per 1000	300 per 1000 (191 to 437)	OR 1.20 (0.66 to 2.17)	227 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a	-
Six-minute walk distance	Ranges from 341 - 377 m ^b	MD 20 metres higher (9 higher to 30 higher)	-	509 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a	6MWD in PAH MCID is 41 metres
Mortality	32 per 1000	9 per 1000 (2 to 34)	OR 0.26 (0.07 to 1.06)	492 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^c	-
Quality of life physical functioning on SF-36 (higher scores indicate better quality of life)	0.3 (4.7 higher to 4.1 higher)	7.8 (3.6 higher to 12.1 higher)	-	267 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^d	-
PAP	-	MD 4.58 mmHg lower (6.14 lower to 3.01 lower)	-	387 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	The higher the PAP, the worse the pulmonary hypertension
Cardiac output	-	MD 0.87 L/min higher (0.53 higher to 1.21 higher)	-	310 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	The lower the cardiac output, the worse the pulmonary hypertension

PVR	-	SMD 0.48 lower (0.72 lower to 0.25 lower)	-	303 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	The higher the PVR, the worse the pulmonary hypertension
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). 6MWD: six-minute walk distance; CI: Confidence interval; MCID: minimal clinically important difference; MD: mean difference; OR: odds ratio; PAP: pulmonary arterial pressure; PDE-5i: phosphodiesterase-5 inhibitor; PVR: pulmonary vascular resistance; RCT: randomised controlled trials; SMD: standardised mean difference; WHO: World Health Organization						
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect						
^aDowngraded due to imprecision owing to small participant numbers and inconsistent direction of effect. ^bRange of baseline values, as studies only presented mean difference values for analysis. ^cDowngraded due to imprecision as the confidence interval crosses the line of no difference. ^dDowngraded due to imprecision owing to small participant numbers in one trial.						

Tabelle 3: Summary of findings 3. Group 1 Pulmonary arterial hypertension – PDE5I compared to ERA

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with ERA	Risk with PDE5I				
Improvement in WHO functional class	339 per 1000	325 per 1000 (220 to 450)	OR 0.94 (0.55 to 1.60)	244 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a	-
Six-minute walk distance	Ranges from 290 - 354 m ^b	MD 49 higher (4 higher to 95 higher)	-	36 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^c	6MWD in PAH MCID is 41 metres
Mortality	14 per 1000	45 per 1000 (11 to 167)	OR 3.19 (0.74 to 13.64)	272 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a	-
Quality of life Kansas City Cardiomyopathy Quality-of-Life questionnaire (higher scores indicate better quality of life)	-	MD 22 higher (9 higher to 35 higher)	-	25 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^c	-
PAP	-	MD 7.00 mmHg lower (4.82 lower to 18.82 higher)	-	11 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^d	The higher the mean PAP, the worse the PH
RAP	-	MD 2 mmHg higher (2.14 lower to 6.14 higher)	-	11 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^d	The higher the RAP, the worse the PH

Cardiac index	-	MD 0 L/min/m ² higher (0.49 lower to 0.49 higher)	-	11 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^d	The lower the cardiac index, the worse the PH
PVR	-	MD 0 WU lower (1.93 lower to 1.93 higher)	-	11 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ LOW ^d	The higher the PVR, the worse the PH

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

6MWD: six-minute walk distance; **CI:** Confidence interval; **MCID:** minimal clinically important difference; **MD:** mean difference; **OR:** odds ratio; **PDE-5i:** phosphodiesterase-5 inhibitor; **RCT:** randomised controlled trials; **WHO:** World Health Organization

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^aDowngraded once due to imprecision.

^bRange of baseline values, as studies only presented mean difference values for analysis.

^cDowngraded twice due to imprecision and small participant numbers.

^dDowngraded twice due to very small participant numbers and high risk of bias.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Data from this review suggest a benefit for the use of PDE5 inhibitors in group 1 PAH, for improvement in WHO functional class, reduction in clinical worsening and improvement in haemodynamics, six-minute walk distance, quality of life, and mortality.
- Sildenafil, tadalafil and vardenafil are all efficacious in this clinical setting.
- Clinicians may wish consider the side-effect profile for each drug when choosing which to prescribe to an individual patient.
- This review suggests that a PDE5 inhibitor may be better than an ERA for six-minute walk distance and quality of life, but that there appears to be no difference in WHO functional class or mortality. These conclusions are limited by the small number of trials.

Referenzen

Albini A, Dardi F, Rinaldi A, Monti E, Tanese N, Gotti E, et al. Hemodynamic and exercise effects of different types of initial oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:A3112.

Barst R, Ivy D, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, doseranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:324-334.

Bharani A, Mathew V, Sahu A, Lunia B. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2003;55:55-59.

Bharani A, Patel A, Saraf J, Jain A, Mehrotra S, Lunia B. Efficacy and safety of PDE-5 inhibitor tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Indian Heart J* 2007;59:323-328.

Boonstra A, Burgess G, Parpia T, Torbicki A. Sildenafil citrate benefits patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) across functional classes. *Eur Respir J* 2005;26:3619.

Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834-844.

Galiè N, Beardsworth A, Wriszko RE, Ghofrani HA. Tadalafil improves exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension across the interdosing interval. *American Thoracic Society International Conference*; 2009 May 15-20; San Diego (CA). 2009:A1045.

Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-2157.

Inversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlsstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124-1131.

Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723-1729.

Mazzanti G, Albini A, Palazzini M, Monti E, Bachetti C, Rinaldi A, et al. A randomized open label study comparing first-line treatment with bosentan or sildenafil in pulmonary arterial hypertension (PAH). *European Society of Cardiology Annual Congress*; 2013 August 31-September 4; Amsterdam, Netherlands. 2013:A3535.

Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, Shrimal D, Tyagi S. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger Syndrome – a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Congenit Heart Dis* 2011;6:424-431.

Palii I, Vataman E, Revenco N, Maniuc L, Vataman M, Repin O. Outcome research in 77 patients with pulmonary arterial hypertension receiving sildenafil: a double-blind, randomised controlled study. *Arch Dis Child* 2014;99:A31.

Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-1153.

Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521-530.

Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151:851.e1-5.

Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:239-252.

Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1292-1297.

Zhuang Y, Jiang B, Gao H, Zhao W. Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res* 2014;37:507-512.

Barnes H et al., 2019 [2].**Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension****Zielsetzung**

To determine the efficacy and safety of prostacyclin, prostacyclin analogues or prostacyclin receptor agonists, compared to placebo or any other treatment, for pulmonary arterial hypertension (PAH) in adults and children.

Methodik**Population:**

[...] any individual with a diagnosis of World Health Organization (WHO) Group 1 pulmonary hypertension, referred to as pulmonary arterial hypertension (PAH), as per the present definition of a mean pulmonary arterial pressure (mPAP) higher than 25 mmHg by right heart catheterisation.

Intervention und Komparator:

[...] studies comparing any type of prostacyclin treatment by any route of administration with placebo or any other treatment for at least six weeks. This included [...] prostaglandins, enoprostenol, iloprost, beraprost, treprostinil, prostacyclin receptor agonist and selexipag, via the intravenous, subcutaneous, inhaled, and oral route.

Primäre Endpunkte:

- Change in WHO or New York Heart Association (NYHA) functional class
- Six-minute walk distance (6MWD) test
- Mortality

Sekundäre Endpunkte:

- Cardiopulmonary haemodynamics: including mean pulmonary artery pressure (mPAP), pulmonary vascular resistance (PVR), cardiac index, cardiac output, systemic arterial oxygen saturation and systemic oxygen transport
- Exercise capacity tests other than 6MWD test
- Symptom scales: Borg dyspnoea score, dyspnoea-fatigue ratings
- Quality of life
- Clinical worsening
- Adverse events
- Cost analysis

Recherche/Suchzeitraum:

[...] searches of the following databases up to 16 September 2018.

1. Cochrane Airways Register of Trials through the Cochrane Register of Studies (CRS Web)
2. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), through the Cochrane Register of Studies (CRS Web),
3. MEDLINE Ovid SP 1946 to 16 September 2018
4. Embase Ovid SP 1974 to 16 September 2018

In addition, we searched the CENTRAL database in the Cochrane Library for conference abstracts and grey literature. [...] We also searched the following trial registries for additional trials for inclusion and for additional data for included trials:

1. US National Institutes of Health Ongoing Trial Register ClinicalTrials.gov
2. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane's tool for assessment of risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- [...] included 17 trials with 3765 participants in the final meta-analysis. All included studies were randomised, parallel-group trials involving people with World Health Organization (WHO) Group 1 pulmonary arterial hypertension (PAH) (confirmed on right heart catheterisation).
- Fifteen trials compared a prostacyclin analogue with placebo / conventional treatment, and two trials compared selexipag (an oral selective IP prostacyclin receptor agonist) to placebo.

Charakteristika der Population:

Most (80%) participants were functional class III, and 10% were functional class II and 10% functional class IV.

Qualität der Studien: (⇒ Anhang Abbildung 2)

Studienergebnisse:

Tabelle 4: Summary of findings for the main comparison. Prostacyclin compared to control for pulmonary arterial hypertension

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Risk with control	Risk with prostacyclin				
Improvement in WHO functional class	Study population		OR 2.39 (1.72 to 3.32)	1066 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ¹	
Mean follow-up 16 weeks	116 per 1000	239 per 1000 (185 to 304)				
6MWD	The mean 6MWD was 257 m*		-	2283 (13 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{1,2}	6MWD in PAH MCID is 41 m
Mean follow-up 15 weeks	MD 19.50 m higher (14.82 higher to 24.19 higher)					
Mortality	Study population		OR 0.60 (0.38 to 0.94)	2554 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ¹	
Mean follow-up 15 weeks	39 per 1000	24 per 1000 (15 to 37)				
mPAP (the higher the mPAP, the worse the pulmonary hypertension)	The mPAP ranged from 56 to 66 mmHg [#]		-	1132 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{1,2}	
Mean follow-up 11 weeks	MD 3.60 mmHg lower (4.73 lower to 2.48 lower)					
PVR (the higher the PVR, the worse the pulmonary hypertension)	The mean PVR ranged from 26 to 29 units/m ² [#]		-	658 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ¹	
Mean follow-up 11 weeks	MD 2.81 WU lower (3.80 lower to 1.82 lower)					

Cardiac index (the lower the cardiac index, the worse the pulmonary hypertension) Mean follow-up 11 weeks	The mean cardiac index ranged from 2 to 2.4 L/min/m ² #	MD 0.31 L/min/m ² higher (0.23 higher to 0.38 higher)	-	868 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{1,2}	
RAP (the lower the RAP, the worse the pulmonary hypertension) Mean follow-up 11 weeks	The mean RAP ranged from 8 to 13 mmHg#	MD 1.90 mmHg lower (2.58 lower to 1.22 lower)	-	1060 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ¹	The higher the RAP, the worse the pulmonary hypertension
Dyspnoea (lower scores indicates more severe breathlessness) Mean follow-up 17 weeks	-	SMD 0.21 lower (0.32 lower to 0.11 lower)	-	1521 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{1,2}	Using an illustrative SD, this converts to a difference of 0.64 units on the Borg scale. MCID in PAH is 0.9 units
Quality of life Mean follow-up 12 weeks	-	SMD 0.28 better (0.04 better to 0.42 better)	-	271 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ¹	
Headache ⁺ Mean follow-up 12 weeks	277 per 1000	529 per 1000 (95% CI 501 to 593)	3.16 (2.62 to 3.80)	2351 (12 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ²	

***The risk in the Intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

6MWD: six-minute walk distance; **CI:** confidence interval; **MCID:** minimum clinically important difference; **MD:** mean difference; **OR:** odds ratio; **PAH:** pulmonary arterial hypertension; **mPAP:** mean pulmonary arterial pressure; **PVR:** pulmonary vascular resistance; **RAP:** right atrial pressure; **RCT:** randomised controlled trials; **SD:** standard deviation; **SMD:** standardised mean difference; **WHO:** World Health Organization

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded due to the risk of bias with open-label studies.

²Downgraded due to imprecision owing to significantly high heterogeneity, although the direction of effect is consistent.

*based on only one study which published placebo data; all other studies reported a mean difference between groups.

#based on baseline data; all other studies reported a mean difference between groups.

+This was chosen as the most commonly experienced adverse event.

Tabelle 5: Summary of findings 2. Selexipag compared to placebo for pulmonary arterial hypertension

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with selexipag				
Improvement in WHO functional class	Study population		OR 1.61 (0.17 to 15.63)	43 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ¹	
Mean follow-up 17 weeks	100 per 1000	152 per 1000 (19 to 635)				
6MWD	The mean 6MWD ranged from 348 to 396 m		-	1199 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	6MWD in PAH MCID is 41 m
Mean follow-up 40 weeks	MD 12.62 m higher (1.90 higher to 23.34 higher)					
Mortality	Study population		Risk difference 0.02 (-0.00 to 0.04)	1199 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ¹	
Mean follow-up 40 weeks	30 per 1000	48 per 1000 (27 to 84)				
mPAP	The mPAP was 60 mmHg		-	43 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ²	
the higher the mPAP, the worse the pulmonary hypertension)	MD 7.4 mmHg lower (15.9 lower to 1.1 higher)					
Mean follow-up 17 weeks			-	43 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ²	
PVR	The mean PVR was 1687 dyn/sec/m ²					
Mean follow-up 17 weeks	MD 33 dyn/sec/m ² lower (47 lower to 19 lower)					

Cardiac index (the lower the cardiac index, the worse the pulmonary hypertension) Mean follow-up 17 weeks	The mean cardiac in- dex was 2.3 L/min/m ²	MD 0.5 L/min/m ² higher (0.13 higher to 0.87 higher)	-	43 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ²	
RAP (the lower the RAP, the worse the pulmonary hypertension) Mean follow-up 17 weeks	The mean RAP was 8.3 mmHg	MD 3.2 mmHg higher (0.8 higher to 5.6 higher)	-	43 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ²	
Dyspnoea (lower scores indicates more se- vere breathlessness) Mean follow-up 17 weeks	-	MD 0.1 lower (1.4 lower to 1.2 higher)	-	43 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ¹	MCID in PAH is 0.9 units
Headache ⁺ Mean follow-up 40 weeks	Study population		3.91 (3.07 to 4.98)	1199 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
	325 per 1000	653 per 1000				
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). 6MWD: six-minute walk distance; CI: confidence interval; MCID: minimum clinically important difference; MD: mean difference; OR: odds ratio; PAH: pulmonary arterial hy- pertension; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; RAP: right atrial pressure; RCT: randomised controlled trials; RR: risk ratio; SD: standard deviation; WHO: World Health Organization						



GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

¹Downgraded due to imprecision with confidence intervals including no difference.

²Downgraded due to imprecision owing to small participant numbers in one trial.

⁺This was chosen as the most commonly experienced adverse event.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review demonstrates clinical and statistical benefit for the use of prostacyclin compared to control in terms of improved functional class, six-minute walk distance (6MWD), mortality, symptoms scores, and cardiopulmonary haemodynamics, (low- to moderate-certainty evidence) but at a cost of increased risk of adverse events. There is a statistical benefit for the use of 6MWD, haemodynamics, and avoidance of clinical worsening using selexipag, however the clinical significance remains uncertain.

Liu C et al., 2021 [5].

Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension

Zielsetzung

To evaluate the efficacy of endothelin receptor antagonists (ERAs) in pulmonary arterial hypertension.

Methodik

Population:

- We included trials involving adults and children (≥ 2 years) with PAH. The diagnosis of PAH should have been made according to European Respiratory Society/European Society of Cardiology/World component of their syndrome were available.

Intervention:

- We considered trials in which participants took an ERA alone or in combination against any comparator.
- We included the following co-interventions.
 - Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors
 - Soluble guanylate cyclase (sGC)
 - Prostanoids
 - Nitrates
 - Calcium channel blockers
 - Non-pulmonary hypertension-specific medications including diuretics, anticoagulants, and oxygen

Komparator:

- Comparison 1: Placebo
- Comparison 2: Sildenafil (PDE5-Inhibitor)

Endpunkte:

- Exercise capacity (as measured by a six-minute walk distance (6MWD)).
- World Health Organization (WHO) functional class or New York Heart Association (NYHA) functional class (WHO/NYHA).
- Borg dyspnoea scores and dyspnoea-fatigue ratings.
- Mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- 04.November.2020 durchgeführt
- CENTRAL, Medline, Ovid, Embase, clinicaltrials.gov, WHO Clinical Trials Registry Platform

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 RCTs were identified, One randomised head-to-head study

Charakteristika der Population:

- 13 trials recruited participants with idiopathic PAH
- Two trials Eisenmenger Syndrome
- One study investigated the effect of macitentan on participants with portopulmonary hypertension
- One study systemic sclerosis with mildly elevated mean pulmonary arterial pressure

Qualität der Studien:

- Siehe Abbildung 3 im Anhang

Studienergebnisse:

- Change from baseline in 6MWD

Tabelle 1 Summary of findings 1. Endothelin receptor antagonists compared to placebo for pulmonary arterial hypertension

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with endothelin receptor antagonists				
Change from baseline in 6MWD (m) mean duration of study 16.3 weeks	The weighted mean change on control was -4.56 m.	MD 25.06 higher (17.13 higher to 32.99 higher)	-	2739 (14 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ¹	Higher is better for 6MWD.
Proportion of participants with improved functional class mean duration of study 16.8 weeks	175 per 1000	230 per 1000 (197 to 264)	OR 1.41 (1.16 to 1.70)	3060 (15 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ¹	Participants with high OR are more likely to achieve functional improvement.
Change from baseline in BDI mean duration of study 14.3 weeks	The weighted mean change on control was 0.25 higher.	MD 0.43 lower (0.90 lower to 0.04 higher)	-	788 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Low ²	Symptoms are worse with higher score of BDI.
Mortality mean duration of study 30.2 weeks	73 per 1000	58 per 1000 (44 to 78)	OR 0.78 (0.58 to 1.07)	2889 (12 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Low ³	Participants with lower OR are less likely to die.
Change from baseline in mean PAP (mmHg) mean duration of study 17.1 weeks	The weighted mean change on control was 0.53 higher.	MD 4.65 lower (6.05 lower to 3.26 lower)	-	729 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate ⁴	Participants are worse with higher pulmonary artery pressure.

Anmerkung/Fazit der Autoren

For people with pulmonary arterial hypertension with WHO functional class II and III, endothelin receptor antagonists probably increase exercise capacity, improve WHO functional class, prevent WHO functional class deterioration, result in favourable changes in cardiopulmonary haemodynamic variables compared with placebo. However, they are less effective in reducing dyspnoea and mortality. The efficacy data were strongest in those with idiopathic pulmonary hypertension. The irreversible liver failure caused by sitaxsentan and its withdrawal from global markets emphasise the importance of hepatic monitoring in people treated with ERAs. The question of the effects of ERAs on pulmonary arterial hypertension has now likely been answered. The combined use of ERAs and phosphodiesterase inhibitors may provide more benefit in pulmonary arterial hypertension; however, this needs to be confirmed in future studies.

3.2 Systematische Reviews

Es konnte kein Systematischer Review identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Klinger JR et al., 2019 [4].

American College of Chest Physicians (CHEST)

Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults – update of the CHEST guideline and expert panel report

Fragestellungen

For adult patients with PAH, what are the comparative effectiveness and safety of (1) mono- or combination pharmacotherapies using calcium channel blockers, prostanoids, endothelin antagonists, phosphodiesterase inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators, or orally active prostacyclin derivatives and prostacyclin receptor agonists; (2) cardiopulmonary rehabilitation; (3) palliative care; (4) supportive care; and (5) preventive care on intermediate-term and long-term patient outcomes?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt, trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu (Literaturrecherche veraltet)
- Formale Konsensusprozesse beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die Verbindung der Evidenzbewertung zu der zugrundeliegenden Literatur ist über Hintergrundtext nur teilweise möglich,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

A systematic literature search [...] was conducted using the following databases: MEDLINE via PubMed and the Cochrane Library. Searches for phase I were updated from January 2012 to July 2016. [...] Searches for phase II modified the phase I search to retrieve the additional interventions.

Phase I was an update of the prior review that was conducted by AHRQ, and phase II was a review of the new pharmacologic and nonpharmacologic interventions.

LoE/GoR

CHEST Grading System (⇒ Anhang Tabelle 2)

Empfehlungen (⇒ Anhang Abbildung 4)

PAH-specific pharmacotherapies

10. For treatment naive PAH patients with WHO FC II and III, we suggest initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil to improve 6MWD (weak recommendation, moderate quality evidence).

Hintergrund

In the Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (AMBITION) trial, Galiè et al²³ studied combination therapy with ambrisentan (10 mg daily) plus tadalafil (40 mg daily) vs either ambrisentan or tadalafil alone in PAH. A total of 610 patients were randomized 2:1:1 to receive ambrisentan (10 mg daily) plus tadalafil

(40 mg daily vs ambrisentan plus placebo vs tadalafil plus placebo, respectively. The primary outcome was the time to first event of clinical failure defined as the composite end point for death, hospitalization for worsening PAH (including transplant, atrial septostomy, and initiation of parenteral prostanoid therapy), disease progression (defined as a 15% decrease in the 6MWD combined with a FC III or IV at two consecutive visits separated by 14 days), or unsatisfactory long-term clinical response in patients completing at least 6 months of the trial (assessed as a decrease in 6MWD from baseline and FC III symptoms at two visits separated by at least 6 months).

The median change from baseline for 6MWD improved more in the combination treatment group than the pooled monotherapy groups (49 vs 24 m, respectively; $P < .001$). There was no effect on the WHO FC. The improvement in 6MWD in the treatment group suggests that initial combination treatment may be more efficacious than monotherapy in improving exercise capacity. Because there was only one study, and the clinical outcome measured demonstrated a borderline clinically significant effect on 6MWD, the panel supported a weak suggestion instead of a strong recommendation. It is important that each physician and patient work together to decide best treatment options based on each individual situation and what is in the best interest for the particular patient.

Referenzen

23. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834-844.

Patients with WHO FC II symptoms

For treatment-naïve patients with PAH with WHO FC II symptoms who are not candidate for, or who have failed, CCB therapy, we advise that therapy be initiated with a combination of ambrisentan and tadalafil as stated in Recommendation #10. For patients who are unwilling or unable to tolerate combination therapy, we advise monotherapy with a currently approved ERA, PDE5I inhibitor, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat [...].

More specifically in these patients:

11. We recommend ambrisentan to improve 6MWD (strong recommendation, low quality evidence).
- 12-13. We suggest bosentan to delay time to clinical worsening (ungraded consensus-based statement).
14. We suggest macitentan to delay the time to clinical worsening (ungraded consensus-based statement).
15. We recommend sildenafil to improve 6MWD (strong recommendation, low quality evidence).
16. We suggest tadalafil to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement).
- 17-20. We suggest riociguat to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement), improve WHO FC (ungraded consensus-based statement), delay the time to clinical worsening (ungraded consensus-based statement).
21. We suggest that parenteral or inhaled prostanoids not be chosen as initial therapy for treatment naïve PAH patients with WHO FC II symptoms or as second line agents for PAH patients with WHO FC II symptoms who have not met their treatment goals (ungraded consensus-based statement).

Patients with WHO FC III symptoms

For treatment-naïve PAH patients with WHO FC III symptoms who are not candidates for, or who have failed CCB therapy, we advise that therapy be initiated with a combination of ambrisentan and tadalafil as stated in Recommendation #10. For patients who are unwilling or unable to tolerate combination therapy, we advise monotherapy with a currently approved ERA, a PDE5I, or the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. More specifically in these patients:

- 22. We recommend the use of bosentan to improve 6MWD (strong recommendation, moderate quality evidence).
- 23-24. We suggest the use of bosentan to decrease hospitalizations related to PAH in the short-term (weak recommendation, low quality evidence).
- 25. We recommend the use of ambrisentan to improve 6MWD (strong recommendation, low quality evidence).
- 26-27. We suggest macitentan to improve WHO FC (ungraded consensus-based statement) and delay the time to clinical worsening (ungraded consensus-based statement).
- 28-30. We recommend the use sildenafil to improve 6MWD (strong recommendation, low quality evidence), to improve WHO FC (ungraded consensus-based statement).
- 31-34. We suggest the use of tadalafil to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement), to improve WHO FC (ungraded consensus-based statement), to delay time to clinical worsening (ungraded consensus-based statement).
- 35-38. We suggest riociguat to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement), improve WHO FC (ungraded consensus-based statement), delay the time to clinical worsening (ungraded consensus-based statement).

For treatment-naïve PAH patients with WHO FC III symptoms who have evidence of rapid progression of their disease, or other markers of a poor clinical prognosis, we advise consideration of initial treatment with a parenteral prostanoid. More specifically in these patients:

- 39-41. We suggest continuous IV epoprostenol to improve FC (ungraded consensus-based statement), improve 6MWD (ungraded consensus-based statement).
- 42. We suggest continuous IV treprostinil to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement).
- 43-44. We suggest continuous subcutaneous treprostinil to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement).

For PAH patients in WHO FC III who have evidence of progression of their disease, and/or markers of poor clinical prognosis despite treatment with one or two classes of oral agents, we advise consideration of the addition of a parenteral or inhaled prostanoid. More specifically in these patients:

- 45-47. We suggest IV epoprostenol to improve WHO FC (ungraded consensus-based statement), improve 6MWD (ungraded consensus-based statement).
- 48-49. We suggest IV treprostinil to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement).
- 50. In patients with PAH who remain symptomatic on stable and appropriate doses of an ERA or a PDE5I, we suggest the addition of inhaled treprostinil to improve 6MWD (weak recommendation, low quality evidence).
- 51-52. In patients with PAH who remain symptomatic on stable and appropriate doses of an ERA or a PDE5I, we suggest the addition of inhaled iloprost to improve WHO FC

(ungraded consensus-based statement) and delay the time to clinical worsening (ungraded consensus-based statement).

PAH patients on established PAH-specific therapy

60. In patients with PAH initiating therapy with IV epoprostenol, we suggest against the routine simultaneous initiation of bosentan (ungraded consensus-based statement).

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

61. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ERA or a PDE5I, we suggest the addition of inhaled iloprost to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement).

62. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ERA or a PDE5I, we recommend the addition of inhaled treprostinil to improve 6MWD (strong recommendation, low quality evidence).

63. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of established IV epoprostenol, we suggest the addition of sildenafil or up titration of epoprostenol to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement).

64-66. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of bosentan, ambrisentan or an inhaled prostanoid, we suggest the addition of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat to improve 6 MWD (ungraded consensus-based statement), WHO FC (ungraded consensus-based statement) and to delay the time to clinical worsening (ungraded consensus-based statement).

67-69. In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of a PDE5I or an inhaled prostanoid we suggest macitentan to improve 6MWD (ungraded consensus-based statement), WHO FC (ungraded consensus-based statement) and to delay the time to clinical worsening (ungraded consensus-based statement).

70. For WHO FC III or IV PAH patients with unacceptable or deteriorating clinical status despite established PAH-specific therapy with two classes of PAH pharmacotherapy, we suggest addition of a third class of PAH therapy (ungraded consensus-based statement).

71. For stable or symptomatic PAH patients on background therapy with ambrisentan, we suggest the addition of tadalafil to improve 6MWD (weak recommendation, low quality evidence).

Hintergrund

Zhuang et al²⁶ conducted a prospective, double-blinded, randomized controlled study to investigate the efficacy of the addition of oral tadalafil in patients receiving background ambrisentan therapy for PAH. One hundred and twenty-four patients with symptomatic idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), heritable PAH, or PAH associated with connective tissue disease; anorexigen use; or repaired congenital heart disease who were treated with ambrisentan (10 mg daily) for ≥ 4 months received either placebo or tadalafil (40 mg daily) for 16 weeks. At 16 weeks, there was a nonsignificant improvement in 6MWD from baseline in the placebo group (mean change, 18.3 m; 95% CI, 4.3-34.8; $P =$ not significant) and a significant improvement in the tadalafil group (mean change, 54.4 m; 95% CI, 30.2-80.1; $P < .05$). Compared with the placebo group, the increase in the treatment group was found to be significant ($P = .042$), but the mean difference between the treatment group and control group, and CIs, were not reported. Change in WHO FC did not differ between groups at 16 weeks. Because there was only one study, and the

clinical outcomes measured demonstrated a borderline clinically significant effect on 6MWD, the panel supported a weak suggestion instead of a strong recommendation [...].

Referenzen

Zhuang Y, Jiang B, Gao H, Zhao W. Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res* 2014;37:507-512.

Supportive Therapies

73. We suggest that patients with PAH participate in supervised exercise activity as part of the integrated care of their disease (ungraded consensus-based statement).

Humbert M et al., 2022 [3].

2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Zielsetzung/Fragestellung

These comprehensive clinical practice guidelines cover the whole spectrum of PH, with an emphasis on diagnosing and treating pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Trifft nicht zu

LoE

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC/ERS 2022

GoR

	Definition	Wording to use
Classes of recommendations	Class I Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	Class II Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	Class IIa Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	Class IIb Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	Class III Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

© ESC/ERS 2022

Sonstige methodische Hinweise

- Keine systematische Recherche der Evidenz

6.3.3. Pulmonary arterial hypertension therapies

Recommendation Table 7 — Recommendations for the treatment of vasoreactive patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension

Recommendations	Class ^a	Level ^b
High doses of CCBs are recommended in patients with IPAH, HPAH, or DPAH who are responders to acute vasoreactivity testing	I	C
Close follow-up with complete reassessment after 3–4 months of therapy (including RHC) is recommended in patients with IPAH, HPAH, or DPAH treated with high doses of CCBs	I	C
Continuing high doses of CCBs is recommended in patients with IPAH, HPAH, or DPAH in WHO-FC I or II with marked haemodynamic improvement (mPAP <30 mmHg and PVR <4 WU)	I	C
Initiating PAH therapy is recommended in patients who remain in WHO-FC III or IV or those without marked haemodynamic improvement after high doses of CCBs	I	C
In patients with a positive vasoreactivity test but insufficient long-term response to CCBs who require additional PAH therapy, continuation of CCB therapy should be considered	IIa	C
CCBs are not recommended in patients without a vasoreactivity study or non-responders, unless prescribed for other indications (e.g. Raynaud's phenomenon)	III	C

© ESC/ERS 2022

6.3.4. Treatment strategies for patients with idiopathic, heritable, drug-associated, or connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension

Recommendation Table 8 — Recommendations for the treatment of non-vasoreactive patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension who present without cardiopulmonary comorbidities^a

Recommendation Table 8A

Recommendations	Class ^b	Level ^c
Recommendations for initial therapy		
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at high risk of death, initial combination therapy with a PDE5i, an ERA, and i.v./s.c. prostacyclin analogues should be considered ^d	IIa	C
Recommendations for treatment decisions during follow-up		
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at intermediate–low risk of death while receiving ERA/PDE5i therapy, the addition of selexipag should be considered ⁴¹⁹	IIa	B
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at intermediate–high or high risk of death while receiving ERA/PDE5i therapy, the addition of i.v./s.c. prostacyclin analogues and referral for LTx evaluation should be considered	IIa	C
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at intermediate–low risk of death while receiving ERA/PDE5i therapy, switching from PDE5i to riociguat may be considered ⁴²⁹	IIb	B

© ESC/ERS 2022

Recommendation Table 8B

	GRADE			
Recommendations	Quality of evidence	Strength of recommendation	Class ^a	Level ^b
Recommendations for initial therapy				
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at low or intermediate risk of death, initial combination therapy with a PDE5i and an ERA is recommended ¹⁶⁶	Low	Conditional	I	B

© ESC/ERS 2022

Recommendation Table 9 — Recommendations for initial oral drug combination therapy for patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension without cardiopulmonary comorbidities

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil is recommended ^{166,420,423}	I	B
Initial combination therapy with macitentan and tadalafil is recommended ^{421,430}	I	B
Initial combination therapy with other ERAs and PDE5is should be considered ³⁰³	IIa	B
Initial combination therapy with macitentan, tadalafil, and selexipag is not recommended ⁴²¹	III	B

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2023)
am 02.01.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Arterial Hypertension] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] this term only
3	(pulmonary NEAR/6 hypertension):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 02.01.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"pulmonary arterial hypertension"[MeSH Terms]
2	"hypertension, pulmonary"[majr:noexp]
3	"pulmonary hypertension"[Title/Abstract] OR "pulmonary arterial hypertension"[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT

#	Suchfrage
	(letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
6	(#5) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 02.01.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"pulmonary arterial hypertension"[MeSH Terms]
2	"hypertension, pulmonary"[majr:noexp]
3	"pulmonary hypertension"[Title/Abstract] OR "pulmonary arterial hypertension"[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T.** Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(1):Cd012621. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012621.pub2>.
2. **Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T.** Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(5):Cd012785. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012785.pub2>.
3. **Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al.** 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022;43(38):3618-3731.
4. **Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K, et al.** Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report. Chest 2019;155(3):565-586.
5. **Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K.** Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(3):Cd004434. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004434.pub6>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Anhang

Abbildung 1: Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study (Barnes H et al., 2019 [1]).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Albini 2017	?	?	?	?	?	?	?
Barst 2012	+	?	+	+	+	+	+
Bernejo 2017	+	+	+	+	+	+	+
Bharani 2003	?	?	?	?	+	+	+
Bharani 2007	?	?	?	?	?	+	+
Blanco 2013	+	+	?	?	+	+	+
Boonstra 2005	?	?	?	?	-	-	?
Dwivedi 2015	+	?	+	?	-	+	+
Galiè 2005a	+	+	+	+	?	+	+
Galiè 2009	+	+	+	+	?	+	+
Galiè 2015	+	+	+	+	+	+	+
Galiè 2016a	?	?	?	?	?	?	?
Goudie 2014	+	+	+	+	?	+	+
Guazzi 2011a	+	+	+	+	+	+	+
Han 2013	+	+	+	+	?	-	+
Hoendermis 2015	+	+	+	+	+	+	+
Iversen 2009	+	+	+	+	+	+	+

Jalalian 2015	?	+	+	?	+	+	+
Jing 2011	+	+	+	+	+	+	+
Lewis 2007	+	+	+	+	?	?	+
Mukhopadhyay 2011	?	+	+	?	?	+	+
Ovchinnov 2015	?	+	+	?	+	+	?
Palazzini 2010	+	?	?	?	+	+	?
Palii 2014	?	+	+	?	?	+	?
Rao 2011	+	+	+	?	+	+	+
Salem 2013	+	+	+	?	?	+	+
Sastry 2004	+	+	+	+	?	+	+
Simonneau 2008	+	+	+	+	?	?	+
Singh 2006	+	+	+	+	?	+	+
Suntharalingham 2008	?	+	+	?	?	+	+
Vitolo 2016	+	+	+	?	+	+	+
Vizza 2017a	+	+	+	+	+	+	+
Wilkins 2005	+	+	+	+	+	+	+
Zhuang 2014	?	+	+	?	+	+	+

Abbildung 2: Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study (Barnes H et al., 2019 [2]).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
AIR	?	?	+	?	?	+	+
ALPHABET	?	?	+	?	?	+	+
Badesch 2000	+	+	-	-	?	?	+
Barst 1996	+	?	-	?	+	+	+
Barst 2003	?	?	+	?	+	+	+
FREEDOM-C	?	?	+	?	+	+	+
FREEDOM-C2	?	?	+	?	+	+	+
FREEDOM-M	?	?	+	?	+	+	+
GRIPHON	+	+	+	+	+	+	+
Han 2017	?	?	-	-	+	+	-
McLaughlin 2006	+	+	+	+	+	+	+
Olschewski 2010	?	?	-	?	+	-	+
Rubin 1990	+	+	-	?	?	?	+
Simonneau 2002	+	?	+	?	?	+	+
Simonneau 2012	+	?	+	+	+	+	+
TRIUMPH	?	?	+	?	+	+	+
TRUST	?	?	+	?	+	+	+

Abbildung 3 'Risk of bias' summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study. (Liu et al., 2021 [5])

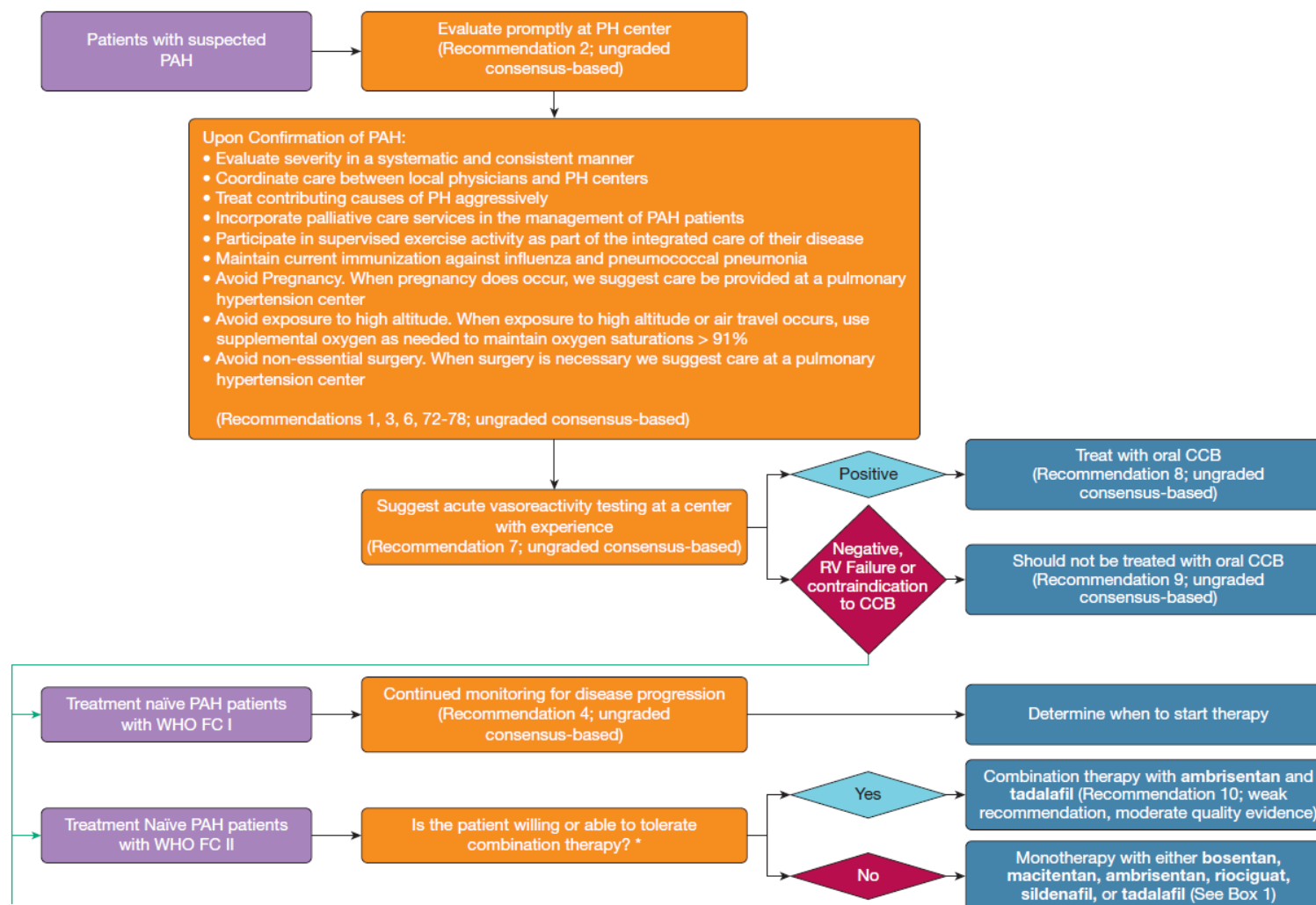
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)
AMBITION	+	+	+	-	+
ARIES-1	+	+	+	-	+
ARIES-2	+	+	+	-	+
BREATHE-1	+	+	+	-	?
BREATHE-2	+	+	+	-	?
BREATHE-5	+	+	+	-	?
Channick 2001	+	+	+	-	?
COMPASS-2	+	+	+	-	+
EARLY	+	+	+	+	+
EDITA	+	+	+	-	+
Galiè 2003	+	+	+	-	?
MAESTRO	+	+	+	+	+
PORTICO	+	+	+	-	+
SERAPH	+	+	+	+	?
SERAPHIN	+	+	+	-	+
STRIDE-1	+	+	+	+	?
STRIDE-2	+	+	+	-	?
STRIDE-4	+	+	+	+	?

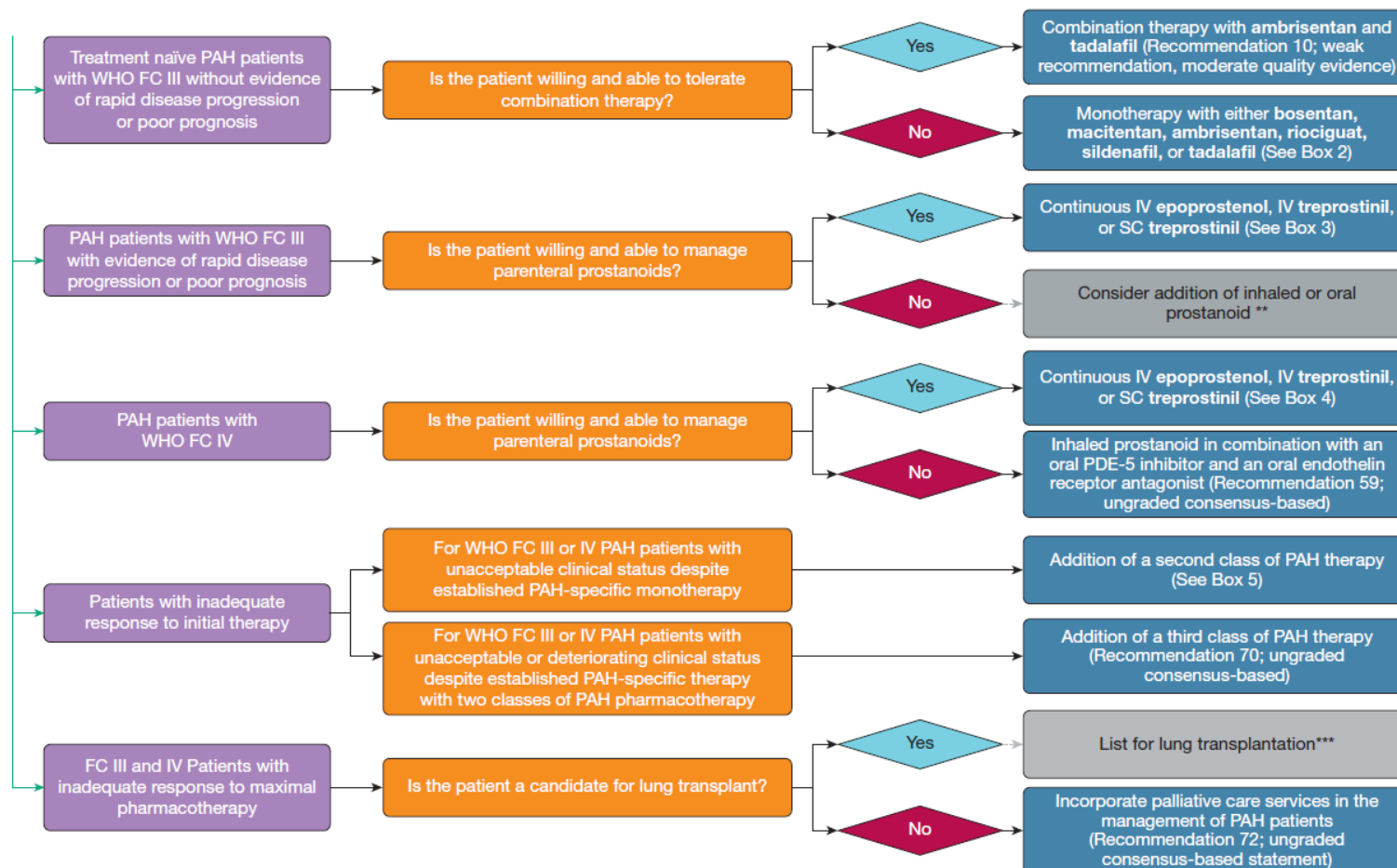
Tabelle 2 CHEST Grading System (Klinger JR et al., 2019 [4]).

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Strong recommendation, very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa.	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak (conditional) recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden.	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak (conditional) recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden.	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Weak (conditional) recommendation, low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced.	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak (conditional) recommendation, very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced.	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Ungraded consensus-based suggestions			
Ungraded consensus-based statement	Uncertainty because of lack of evidence but expert opinion that benefits outweigh risk and burdens or vice versa.	Insufficient evidence for a graded recommendation.	Future research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Abbildung 4 Guideline algorithm for pharmacologic therapy for PAH in adults (Klinger JR et al., 2019 [4]).





* Combination therapy carries with it costs as well as multiple medications, including the potential for increased adverse events that may be undesirable for some patients. In these situations patients are unwilling or unable to tolerate combination therapy and the panel suggests monotherapy.

** No data available for the use of oral or inhaled prostanoids in patients in whom parental prostanoids are indicated, but patient is unable to comply. Thus, we do not have a specific recommendation for this population.

*** Lung transplantation is outside the scope of this guideline, which focuses on pharmacotherapy for patients with PAH. Thus, the evidence-based for lung transplants in patients with PAH has not been evaluated by this panel.

Box 1: Treatment Naïve PAH patients with WHO FC II			
Drug	Outcome	Grade	Recommendation Number
Ambrisentan	Improve 6MWD	strong recommendation, low quality evidence	11
Bosentan	Delay time to clinical worsening	ungraded consensus-based statement	12-13
Macitentan	Delay time to clinical worsening	ungraded consensus-based statement	14
Sildenafil	Improve 6MWD	strong recommendation, low quality evidence	15
Tadalafil	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	16
Riociguat	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	17-20
	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	
	Delay time to clinical worsening	ungraded consensus-based statement	
Parenteral or inhaled prostanoids should not be chosen as initial therapy or as second line agent		ungraded consensus-based	21

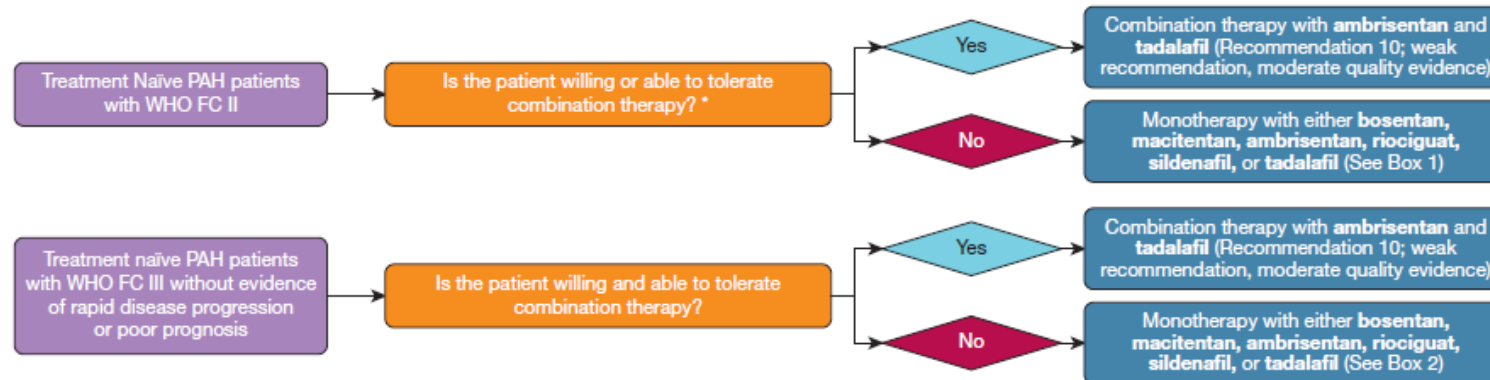
Box 2: Treatment Naïve PAH patients with WHO FC III			
Drug	Outcome	Grade	Recommendation Number
Bosentan	Improve 6MWD	strong recommendation, moderate quality evidence	22
	Decrease hospitalizations related to PAH in the short-term	weak recommendation, low quality evidence	23-24
Ambrisentan	Improve 6MWD	strong recommendation, low quality evidence	25
Macitentan	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	26-27
	Delay time to clinical worsening	ungraded consensus-based statement	
Sildenafil	Improve 6MWD	strong recommendation, low quality evidence	28-30
	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	
Tadalafil	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	31-34
	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	
	Delay time to clinical worsening	ungraded consensus-based statement	
Riociguat	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	35-38
	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	
	Delay time to clinical worsening	ungraded consensus-based statement	

Box 3: PAH patients with WHO FC III with evidence of rapid disease progression or poor prognosis			
Drug	Outcome	Grade	Recommendation Number
Continuous IV epoprostenol	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	39-41
	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	
Continuous IV treprostinil	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	42
Continuous subcutaneous treprostinil	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	43-44
<i>For patients with continued progression of their disease, and/or markers of poor clinical prognosis despite treatment with one or two classes of oral agents, we advise consideration of the addition of a parenteral or inhaled prostanoid:</i>			
IV epoprostenol	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	45-47
	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	
IV treprostinil	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	48-49
<i>In patients with PAH who remain symptomatic on stable and appropriate doses of an ERA or a PDE5 inhibitor, we suggest the addition of:</i>			
Inhaled treprostinil	Improve 6MWD	weak recommendation, low quality evidence	50
Inhaled iloprost	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	51-52
	Delay time to clinical worsening	ungraded consensus-based statement	

Box 4: PAH patients with WHO FC IV			
Drug	Outcome	Grade	Recommendation Number
Continuous IV epoprostenol	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	53-55
	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	
Continuous IV treprostinil	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	56
Continuous subcutaneous treprostinil	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	57-58

Box 5: Patients with inadequate response to initial therapy			
Drug	Outcome	Grade	Recommendation Number
In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of an ERA or a PDE5 inhibitor, we suggest the addition of:			
Inhaled iloprost	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	61
Inhaled treprostinil	Improve 6MWD	strong recommendation, low quality evidence	62
In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of established IV epoprostenol, we suggest <u>one</u> of the following:			
Addition of sildenafil	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	63
Up titration of epoprostenol	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	
In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of bosentan, ambrisentan or an inhaled prostanoid, we suggest the addition of			
Riociguat	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	64-66
	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	
	Delay time to clinical worsening	ungraded consensus-based statement	
In patients with PAH who remain symptomatic on stable doses of a PDE5 inhibitor or an inhaled prostanoid we suggest			
Macitentan	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	67-69
	Improve WHO FC	ungraded consensus-based statement	
	Delay time to clinical worsening	ungraded consensus-based statement	
For stable or symptomatic PAH patients on background therapy with ambrisentan			
Addition of tadalafil	Improve 6MWD	ungraded consensus-based statement	71

Abbildung 5: Combination therapy algorithm (Klinger JR et al., 2019 [4]).



* Combination therapy carries with it costs as well as multiple medications, including the potential for increased adverse events that may be undesirable for some patients. In these situations patients are unwilling or unable to tolerate combination therapy and the panel suggests monotherapy.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2022-B-349

Verfasser	
Name der Institution	DGf Kardiologie, DGf Innere Medizin, DGf Pneumologie, Dt. Hochdruckliga, DGf Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen
Datum der Erstellung	24. Februar 2023

Indikation
„... zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse II und III“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Behandlungsstandard
Zur Beschreibung des Behandlungsstandards unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sind für Deutschland die aktuellen (zuletzt 2022 aktualisierten) Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (<i>European Society of Cardiology</i>, ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie (<i>European Respiratory Society</i>, ERS) zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie maßgeblich [1, 2] Zudem wird auch die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR, (2020) berücksichtigt [3]. Unsere Stellungnahme fokussiert entsprechend der Fragestellung auf PAH-Patienten mit WHO-funktioneller Klasse (WHO-FC) II/III. Die Therapie der PAH besteht aus supportiven Maßnahmen und gezielter medikamentöser Therapie. Zu den supportiven Maßnahmen gehören – je nach individuellem Bedarf – z.B. Diuretika oder Heimsauerstofftherapie. Auch Rehabilitationsmaßnahmen werden in regelmäßigen Abständen empfohlen (Klasse IA-Empfehlung) [1,2]. Letztere werden jedoch explizit unterstützend und zusätzlich zu optimierter medikamentöser Therapie bei stabil eingestellten Patienten empfohlen, da körperliche Anstrengung aufgrund der resultierenden Rechtsherzinsuffizienz andernfalls auch negative und sicherheitsrelevante Auswirkungen haben kann (z.B. Synkopen; kardiale Dekompensation). Zudem sind im Hinblick auf Rehabilitationsmaßnahmen folgende Punkte zu berücksichtigen: (i) Einige Patienten sind aufgrund ihrer körperlichen Einschränkungen oder aus anderen Gründen nicht zu solchen Maßnahmen in der Lage, (ii) die Kostenträger lehnen entsprechende Anträge in vielen Fällen ab (persönliche Erfahrung der Autoren dieser Stellungnahme, konkrete Zahlen liegen hierzu nicht vor), (iii) diese Maßnahmen sind während der Pandemie weitgehend zum Erliegen gekommen und laufen jetzt mit sehr viel Rückstau erst langsam wieder an, (iv) insgesamt besteht derzeit für eine flächendeckende Umsetzung ein Mangel an kardiologischen

Rehakliniken mit entsprechender Expertise, die ein spezialisiertes Programm für PAH-Patienten anbieten, so dass PAH-Patienten bezüglich dieser nicht medikamentösen Intervention unterversorgt sind.

Recommendation Table 5 — Recommendations for general measures and special circumstances

Recommendations	Class ^a	Level ^b
General measures		
Supervised exercise training is recommended in patients with PAH under medical therapy ^{314,315,317}	I	A

Zur gezielten medikamentösen Behandlung der PAH sind mit Stand 02/2023 Wirkstoffe aus vier Substanzklassen zugelassen, die als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden können. Zu ihnen gehören (i) Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), (ii) Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I), (iii) lösliche Guanylatzyklase (sGC)-Stimulatoren, und (iv) Prostazyklin-Analoga bzw. Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten. Gemäß den aktuellen ESC/ERS-Leitlinien richtet sich der Behandlungsstandard bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) nach der individuellen Risikoeinschätzung [1,2]. Hierbei werden Patienten nach der zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in solche mit niedrigem (<5%),

intermediärem (5-20%) oder hohem (>20%) Risiko untergliedert. Im weiteren Krankheitsverlauf werden die Patienten in vier Risikokategorien eingeteilt (niedrig, intermediär-niedrig, intermediär-hoch, und hoch). Patienten in der WHO-FC II oder III gehören in der Regel den niedrig-Risiko oder intermediär-Risikogruppen an.

Die 2022 ESC/ERS-Leitlinien definieren eine ERA/PDE5-I-Kombinationstherapie als Standard-therapie für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Sterblichkeitsrisiko (überwiegend WHO-FC II und III). Monotherapien werden nur noch empfohlen für Patienten mit seltenen Formen der PAH (PAH bei portaler Hypertension, HIV-Infektion, angeborenen Herzfehlern) sowie bei Patienten mit relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen [1,2].

Der Therapiealgorithmus der ESC/ERS-Leitlinien unterscheidet therapienaive Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung (initiale Therapieentscheidung) sowie Patienten mit präexistenter Erkrankung, welche bereits vorbehandelt sind (Therapieoptimierung im Verlauf).

Patienten mit neu diagnostizierter PAH und niedrigem bzw. intermediärem Risiko:

Für Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und niedrigem oder intermediärem Risiko (überwiegend WHO-FC II und III) wird eine initiale duale orale Kombinationstherapie aus ERA und PDE-5-I empfohlen. Die Empfehlung dieser Behandlungsstrategie basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der AMBITION-Studie (*first-line combination therapy with AMBrisentan and Tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension*), in der gezeigt wurde, dass bei neu diagnostizierter PAH und demnach therapienaiven Patienten eine „upfront combination therapy“ mit dem PDE5i Tadalafil und dem ERA Ambrisentan im

Hinblick auf die Verhinderung von Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignissen einer Behandlung mit jeder Substanz alleine deutlich überlegen war [4]. In dieser randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie wurden 500 therapienaive Patienten mit PAH im Verhältnis 2:1:1 randomisiert und erhielten entweder eine „First-line“-Therapie mit Ambrisentan und Tadalafil, oder eine Monotherapie mit Ambrisentan oder Tadalafil. Die mittlere Beobachtungszeit betrug ca. 1,5 Jahre. Die initiale Kombinationstherapie reduzierte den primären Endpunkt („Clinical Failure“, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Tod, Hospitalisierung wegen Verschlechterung der PAH, Krankheitsprogression oder unbefriedigendes klinisches Langzeitsprechen) um 50 % verglichen mit der gepoolten Ambrisentan oder Tadalafil Monotherapie-Gruppe (HR = 0,502; 95%-CI 0,348–0,724; p = 0,0002). Innerhalb der einzelnen Monotherapiearme ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts waren konsistent mit den Ergebnissen sekundärer Studienendpunkte. Die Verbesserung der 6 MWD betrug in der Kombinationstherapie-Gruppe +49,0 m, in der gepoolten Monotherapie-Gruppe +23,8 m.

Eine weitere Studie (TRITON), die untersucht hat, ob die zusätzliche Gabe des oralen Prostacyclin-Rezeptor-Antagonisten Selexipag zusätzlich zu einer initialen ERA/PDE5-I-Kombinationstherapie (hier Macitentan/Tadalafil) einen Zusatznutzen bringt, konnte einen solchen Zusatznutzen nicht zeigen, bestätigte aber die Wirksamkeit der ERA/PDE5-I-Kombinationstherapie mit deutlichen Verbesserungen von 6 min Gehstrecke (Zunahme von 56 m nach 26 Wochen) und Hämodynamik (Abfall des pulmonal-vaskulären Widerstands um 52% nach 26 Wochen) [5]. Die in dieser Studie beobachteten Verbesserungen von Hämodynamik und 6 min Gehstrecke lagen deutlich über dem, was bisher unter Monotherapie beobachtet wurde [6-8].

Die initiale Kombinationstherapie mit Ambrisentan bzw. Macitentan und Tadalafil hat in den europäischen Leitlinien den höchsten Empfehlungsgrad erhalten [1,2]. Eine initiale Kombinationstherapie mit anderen ERA bzw. PDE5-Hemmern kann ebenfalls erwogen werden, allerdings gab es dazu bisher lediglich unkontrollierte Daten aus Fallserien.

Eine initiale Monotherapie (üblicherweise mit einem PDE-5-I oder einem ERA) wird empfohlen bei älteren Patienten mit Komorbiditäten sowie bei Patienten mit assoziierter PAH, z.B. bei angeborenen Herzfehlern, HIV-Infektion oder Lebererkrankungen (siehe auch unten).

Vorbehandelte Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko unter Therapie:

Eine Fortsetzung der gewählten Therapiestrategie wird bei Patienten mit niedrigem Risiko unter Therapie empfohlen.

Für Patienten, die unter bestehender PAH-Therapie ein intermediär-niedriges oder intermediär-hohes Risiko aufweisen, wird eine Therapieeskalation empfohlen. Bei Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko (überwiegend, aber nicht ausschließlich WHO FC II und III) ist dies zunächst die Hinzunahme von Selexipag [9] oder alternativ der Wechsel von PDE-5-I auf den sGCs-Stimulator Riociguat [10]. Bei Patienten mit intermediär-hohem oder hohem Risiko (überwiegend, aber nicht ausschließlich WHO-FC III und IV) gilt die Hinzunahme eines intravenös oder subkutan verabreichten Prostazyklinderivates als Therapie der Wahl, alternativ können aber auch die oben genannten Optionen (Hinzunahme von Selexipag, Wechsel auf Riociguat) in Frage kommen.

Versorgungspraxis in Deutschland

Zur Beantwortung der Frage nach der aktuellen Versorgungspraxis in Deutschland wurde eine ad-hoc-Analyse des COMPERA-Registers durchgeführt, in dessen Rahmen alle Patienten mit neu diagnostizierter PAH in dem Zeitraum 01.01.2018 bis 31.12.2022 ausgewertet wurden. COMPERA ist ein prospektives, multizentrisches, multinationales Register, welches Patienten mit allen Formen der pulmonalen Hypertonie einschließt. Die hier gezeigte Analyse beschränkt sich auf in Deutschland eingeschlossene PAH-Patienten der WHO funktionellen Klasse (WHO-FC) II oder III. Insgesamt waren zum Stichtag 11.712 Patienten in COMPERA registriert. Von diesen Patienten waren folgende Gruppen aus den jeweils genannten Gründen nicht für die Auswertung relevant (mehr als einer der folgenden Gründe konnte zutreffen):

- n=236 Patienten nicht ≥ 18 Jahre alt,
- n=5.315 Patienten nicht PAH nach Nizza-Klassifikation (PH-Gruppe 1),
- n=2.010 Patienten nicht aus deutschen Zentren,
- n=8.614 Patienten diagnostiziert vor 2018,
- n=2.305 Patienten mit WHO-FC nicht der Klasse II oder III zugehörig.

Somit waren n=1.096 Patienten mit PAH in der WHO-FC II oder III, mit Diagnosestellung zwischen 01.01.2018 und 31.12.2022 für die Analyse verwertbar. Die entsprechenden Daten dieser Patienten sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen. **Tabelle 1** fasst die Basis-Charakteristika der Patienten bei Diagnosestellung zusammen. **Tabelle 2** zeigt das Therapieregime der gezielten PAH-Therapie nach 3 Monaten sowie nach 1, 2 bzw. 3 Jahren. Wie den Zahlen zu entnehmen ist, sind die am häufigsten eingesetzten PAH Therapien in Deutschland somit eine orale Mono- oder 2-fach-Kombinationstherapie, ganz überwiegend bestehend aus ERA und PDE-5-I. Das zahlenmäßige Überwiegen der Monotherapie erklärt sich aus dem hohen Anteil älterer Patienten (im Median, 70 Jahre) mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen in COMPERA [11, 12]. Vorangegangene Analysen haben gezeigt, dass die Mehrzahl der in Deutschland behandelten PAH-Patienten ohne relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen mit einer ERA/PDE5-I-Kombinationstherapie behandelt wird [13].

Tabelle 1 Baseline-Charakteristika der selektierten, erwachsenen PAH-Patienten im WHO-Stadium II oder III in Deutschland, bei denen während des Zeitraums 01.01.2018 und 31.12.2022 eine gezielte PAH-Therapie eingeleitet wurde. Daten repräsentieren mean (SD), median (min, max), Q1-Q3 oder Anzahl (%).

	n=1096
Age [years]	67.1 (14.5), 70.0 [18.0, 95.0], 59.0 - 78.0
Sex	
Male	389 (35.5%)
Female	707 (64.5%)
Dana Point classification	
1.1 Idiopathic PAH	772 (70.4%)
1.2 Heritable PAH	20 (1.8%)
1.3 Drug- and toxin-induced PAH	11 (1.0%)
1.4 Associated PAH	293 (26.7%)
NYHA FC	
II	222 (20.3%)
III	874 (79.7%)
Year of diagnosis	
2018	223 (20.3%)
2019	249 (22.7%)
2020	243 (22.2%)
2021	215 (19.6%)
2022	166 (15.1%)

Tabelle 2 Therapie-Regime 3 Monate sowie 1, 2 bzw. 3 Jahre nach Diagnosestellung bzw. Therapie-Einleitung. n(%).

Table 2: Therapy at 3 months, 1, 2 and 3 years after diagnosis: No. (%)

	3 months n=1016	1 year n=602	2 years n=375	3 years n=220
PDE5i	864 (85.0%)	494 (82.1%)	297 (79.2%)	169 (76.8%)
ERA	341 (33.6%)	272 (45.2%)	184 (49.1%)	105 (47.7%)
sGC	47 (4.6%)	39 (6.5%)	40 (10.7%)	26 (11.8%)
PCA	30 (3.0%)	64 (10.6%)	52 (13.9%)	32 (14.5%)
IV/SC	3 (0.3%)	9 (1.5%)	9 (2.4%)	11 (5.0%)
other	27 (2.7%)	55 (9.1%)	43 (11.5%)	21 (9.5%)
No therapy	32 (3.1%)	31 (5.1%)	24 (6.4%)	13 (5.9%)
Mono therapy	706 (69.5%)	322 (53.5%)	171 (45.6%)	108 (49.1%)
Dual therapy	258 (25.4%)	200 (33.2%)	138 (36.8%)	73 (33.2%)
Triple therapy	20 (2.0%)	49 (8.1%)	42 (11.2%)	26 (11.8%)

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Behandlungsentscheidungen richten sich nach den o.g. Kriterien, also (i) Form der PAH, (ii) Schwere der Erkrankungen (festgelegt anhand einer strukturierten Risikoabschätzung sowie an hämodynamischen Kriterien), und (iii) dem Vorliegen relevanter kardiopulmonaler Begleiterkrankungen.

Die üblichen Therapieentscheidungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Patienten mit idiopathischer, hereditärer, oder Medikamenten-assoziiierter PAH sowie PAH bei Bindegewebserkrankungen ohne relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen in FC II/III: Primäre ERA/PDE5-I Kombinationstherapie (bei hohem Sterblichkeitsrisiko + IV/SC Prostazyklin).
- Patienten mit PAH bei portaler Hypertension, HIV-Infektion, oder angeborenen Herzfehlern unabhängig von der Funktionsklasse: Primäre Monotherapie mit ERA oder PDE5-I; bei unzureichendem Ansprechen im Verlauf ERA/PDE5-I-Kombinationstherapie.
- Patienten mit allen Formen der PAH und relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen: Primäre Monotherapie, üblicherweise mit PDE5-I; im Verlauf individuelle Entscheidung bezüglich des Einsatzes von Kombinationstherapie.

Bei dem Thema Begleiterkrankungen ist es wichtig hervorzuheben, dass es nicht einzelne Begleiterkrankungen wie z.B. Hypertonus, Adipositas oder Diabetes mellitus sind, die *per se* als relevant gelten, sondern ob ein klinischer Phänotyp vorliegt, der trotz des Vorliegens der diagnostischen Kriterien für eine PAH davon ausgehen lässt, dass Linksherzerkrankungen (v.a. eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels) oder Lungenerkrankungen an der Pathogenese der PAH beteiligt sind. Daten aus dem COMPERA-Register zeigen, dass in

Deutschland bei diesen Patientengruppen sowohl in der Initialtherapie als auch im Verlauf vorzugsweise orale Monotherapien, zumeist mit PDE5-I eingesetzt werden [11].

Eine Erhebung aus drei großen deutschen PH-Zentren (Gießen, Heidelberg, Köln) zu den Patienten-Profilen von 182 PAH-Patienten, die aktuell mit einer Monotherapie behandelt werden, ergab folgende Gründe für eine Monotherapie (Summe übersteigt 100%, da mehrere Gründe bei einem Patienten vorliegen konnten) [14]:

- (i) Erfolgreicher Versuch der Therapie-Eskalation aufgrund von Unverträglichkeiten (26.9%);
- (ii) Niedrig-Risiko-Profil unter Monotherapie, gutes Therapieansprechen, kein Grund für Eskalation (24.2%);
- (iii) Hämodynamisch milde PAH ($mPAP \leq 30$ mmHg, $PVR \leq 4$ WU) (36.3%);
- (iv) "PAH mit Komorbiditäten" bei älteren Patienten (38.5%);
- (v) Spezifische PAH-Subgruppen / assoziierte Formen der Gruppe 1 PH, bei denen die Evidenz für die Überlegenheit von Kombinationstherapien niedrig ist, oder bei denen einzelne Substanzklassen kontraindiziert sind (16.5%).

Zusammenfassend ist eine ERA/PDE5-I-Kombinationstherapie mittlerweile Standard der PAH-Therapie, ggf. ergänzt um Prostazyklinderivate. Initiale Monotherapien mit ERA oder PDE5-I werden nur noch empfohlen für Patienten mit seltenen Formen der PAH (PAH bei portaler Hypertension, HIV-Infektion, angeborenen Herzfehlern) sowie bei Patienten mit PAH und relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen.

Referenzliste:

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Radegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S, Group EESD. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022: 2200879.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Radegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S, Group EESD. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43(38): 3618-3731.
3. S3-Leitlinie zur kardiologischen Rehabilitation (LL-KardReha) im deutschsprachigen Raum Europas: Deutschland, Österreich, Schweiz (D-A-CH) AWMF-Registernummer: 133-001.
4. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachieri JL, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, Investigators A. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 834-844.

5. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grunig E, Hoeper MM, Martin N, Mathai SC, McLaughlin VV, Perchenet L, Poch D, Saggarr R, Simonneau G, Galie N. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(14): 1393-1403.
6. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2148-2157.
7. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119(22): 2894-2903.
8. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, Frost AE, Zwicke D, Naeije R, Shapiro S, Olschewski H, Rubin LJ. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 529-535.
9. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV, Investigators G. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(26): 2522-2533.
10. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, Grunig E, Jansa P, Klinger JR, Langleben D, McLaughlin VV, Meyer GMB, Ota-Arakaki J, Peacock AJ, Pulido T, Rosenkranz S, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Chang M, Kleinjung F, Meier C, Paraschin K, Ghofrani HA, Simonneau G, investigators R. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2021; 9(6): 573-584.
11. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Delcroix M, Ghofrani HA, Ewert R, Kabitz H-J, Skowasch D, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth H-J, Held M, Scelsi L, Neurohr C, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H, Claussen M, Eisenmann S, Schmidt K-H, Remppis BA, Skride A, Jureviciene E, Gumbiene L, Miliauskas S, Löffler-Ragg J, Lange TJ, Olsson KM, Hoeper MM, Opitz C. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2022; 42(1): 102-114.
12. Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Vizza CD, Gall H, Benjamin N, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Rosenkranz S, Ewert R, Kaemmerer H, Lange TJ, Kabitz HJ, Skowasch D, Skride A, Jureviciene E, Paleviciute E, Miliauskas S, Claussen M, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Wirtz H, Pfeuffer-Jovic E, Harbaum L, Scholtz W, Dumitrescu D, Bruch L, Coghlan G, Neurohr C, Tsangaris I, Gorenflo M, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Held M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(12): 1435-1444.
13. Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Rosenkranz S, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Lange TJ, Kabitz HJ, Skowasch D, Skride A, Claussen M, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Dumitrescu D, Tsangaris I, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H. Temporal

- trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2022; 59(6): 2102024.
14. Wissmuller M, Xanthouli P, Benjamin N, Grunig E, Richter MJ, Gall H, Ghofrani HA, Herkenrath S, Skowasch D, Pizarro C, Halank M, Hohmann C, Hellmich M, Gerhardt F, Rosenkranz S. Profiles and treatment patterns of patients with pulmonary arterial hypertension on monotherapy at experienced centres. *ESC Heart Fail* 2022; 9(5): 2873-2885.