



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sotatercept (D-1297)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Juni 2026
von 11:23 Uhr bis 12:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Nill

Frau Schmid

Frau Gau

Frau Frénoy

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Rosenkranz

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Hoeper

Herr Prof. Lange

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson GmbH**:

Frau Brandt

Herr Dr. Sindern

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden



Beginn der Anhörung: 11:23 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Sotatercept im Anwendungsgebiet pulmonale arterielle Hypertonie in der WHO-Funktionsklasse IV. Wir haben es hier mit einer Orphan-Bewertung, die die 30-Millionen-Euro-Grenze überschritten hat, zu tun.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf beruhende Dossierbewertung des IQWiG vom 7. Mai dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen von MSD Sharp & Dome, dem pharmazeutischen Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, als weiterem pharmazeutischen Unternehmen von Johnson & Johnson sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Nill, Frau Schmid, Frau Gau und Frau Frénoy, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Rosenkranz, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Professor Dr. Hoepfer und Herr Professor Lange, für Johnson & Johnson Frau Brandt und Herr Dr. Sindern sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Frénoy (MSD): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Frénoy, bitte.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank von unserer Seite, dass wir heute zu Sotatercept in der pulmonalen arteriellen Hypertonie Stellung nehmen dürfen. Wir möchten uns als Team vorstellen, und ich übergebe an meine Kollegin.

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

Frau Schmid (MSD): Guten Morgen, Tamara Schmid mein Name. Ich arbeite bei MSD im Bereich Market Access.

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

Frau Frénoy (MSD): Ich bin Edith Frénoy und koordiniere unser tolles Team heute. – Wir standen mit Sotatercept bereits letztes Jahr vor diesem Unterausschuss, damals bei der Erstzulassung des Wirkstoffes bei PAH-Patientinnen und –Patienten in der WHO-Funktionsklasse II und III. Heute sprechen wir über eine neue Zulassung und eine neue Indikation bei der PAH in der Funktionsklasse IV.

Ich möchte kurz einordnen, was diese neue Funktionsklasse für diese Bewertung für die Patientinnen und Patienten bedeutet. Das sind die am schwersten von der Symptomatik einer PAH betroffenen Patientinnen und Patienten. Bei diesen Patienten bestehen Beschwerden häufig bereits im Ruhezustand. Was das konkret heißt, können wir uns alle vorstellen. Bereits im Sitzen oder Liegen leiden diese Patientinnen und Patienten unter

Atemnot. Ihre körperliche Leistungsfähigkeit ist massiv eingeschränkt. Sie müssen oft hospitalisiert werden. Diese Hospitalisierungen sind oft Ausdruck einer potenziell lebensbedrohlichen Verschlechterung; denn man sieht in diesem Patientenkollektiv, dass das Mortalitätsrisiko besonders hoch ist. Sie sehen somit, der medizinische Bedarf in dieser Patientengruppe ist hoch.

Wie werden diese Patientinnen und Patienten heute behandelt? Ich möchte kurz auf den deutschen Versorgungsstandard eingehen und dabei das Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgreifen, das auch im IQWiG-Bericht aufgegriffen wird.

Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass die Behandlung patientenindividuell erfolgt. Es ist so, dass diese Patientinnen und Patienten schon länger therapiert wurden; denn sie erreichen diese Funktionsklasse IV in aller Regel nach einem langen Krankheitsverlauf. Das heißt, diese Patienten stehen häufig bereits unter intensivierter und maximal tolerierter PAH-Therapie.

Eine Option ist die Dreifachtherapie mit Epoprostenol. Gleichzeitig gilt, dass diese Therapie nicht für alle Patientinnen und Patienten in der Funktionsklasse IV passt; denn einige Patienten können Epoprostenol aus medizinischen Gründen nicht erhalten. Bei anderen ist die bestehende Therapie bereits maximal ausgeschöpft. Eine weitere Eskalation ist klinisch nicht angezeigt oder auch praktisch nicht umsetzbar.

Deshalb bildet aus unserer Sicht die vom G-BA festgelegte zVT die Versorgungsrealität in Deutschland nicht vollständig ab. Hingegen bildet der in ZENITH gewählte Komparator genau die deutsche Versorgungsrealität für die Patientinnen und Patienten ab, für die eine weitere Eskalation nicht mehr infrage kommt. Deshalb ist dieser Komparator aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung sachgerecht.

Ich möchte nun zu den Ergebnissen der Studie ZENITH kommen, aber vorab noch etwas Grundlegendes betonen: Die Studie ZENITH wurde auf Empfehlungen eines unabhängigen Datenüberwachungskomitees vorzeitig beendet. Warum wurde sie beendet? Weil die Ergebnisse einfach herausragend sind. Die präspezifizierte Interimsanalyse zeigt, dass die vorab definierten Wirksamkeitskriterien zugunsten von Sotatercept bereits erfüllt waren.

Ich möchte drei patientenrelevante Endpunkte hervorheben: Bei der Mortalität zeigen die Daten einen deutlichen Überlebensvorteil mit einer Reduzierung des Mortalitätsrisikos um 60 Prozent. Bei den klinischen Verschlechterungen sieht man, dass der zusammengesetzte Endpunkt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zeigt. Bei der 6-Minuten-Gehstrecke sieht man, dass unter Sotatercept in der Studie etwa doppelt so viele Patienten eine relevante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke erleben wie im Komparatorarm.

Sehr geehrte Damen und Herren! Ich komme zum Schluss und möchte zwei zentrale Themen festhalten: Erstens. Der Studienkomparator in ZENITH ist aus unserer Sicht eine angemessene Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zweitens. Die Ergebnisse der Studie ZENITH zeigen für dieses schwerkranke Patientenkollektiv eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Mortalität sinkt, Hospitalisierungen werden reduziert, die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert sich. Deshalb leiten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. – Wir bedanken uns und stehen Ihnen gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Frénoy. – Ich knüpfe an Ihre zentralen Kritikpunkte an der Bewertung an. Sie sagen zum einen, zVT Fragezeichen und zum anderen, dass die Dreifachkombination eine Behandlungsoption sei, die bei den hier in der Klasse IV zu betrachtenden Patienten in Betracht käme, weil sie in manchen Fällen sehr viele Vortherapien hätten und entsprechend spezielle Merkmale aufwiesen.

Deshalb meine Frage an die Kliniker: In den Leitlinien steht relativ klar, dass für Patientinnen und Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie in der Funktionsklasse IV eine

Dreifachtherapie der angezeigte Therapiestandard sei. Von den 44 in der ZENITH-Studie eingeschlossenen Patienten hat aber weniger als die Hälfte eine Dreifachtherapie inklusive eines parenteralen Prostazyklin-Analogons erhalten. Jetzt konkret die Frage, die auch Frau Frénoy adressiert hatte:

Was sind mögliche Kontraindikationen, die gegen eine Therapie mit einem PCA sprechen können? In welchen Fällen sehen Sie entgegen der Leitlinienempfehlung im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Notwendigkeit einer parenteralen PCA-Therapie? Das sind die Fälle, die Frau Frénoy dargestellt hat und die sie, wie sie sagte, doch adäquat in der Studie abgebildet hätten. Das ist für uns nachvollziehbarerweise eine der entscheidenden Fragen. – Ich weiß nicht, wer von Ihnen beginnen möchte. Herr Hoeper, bitte.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP): Ich glaube, es gibt zwei Aspekte. Das eine ist die Therapie Funktionsklasse IV allgemein, das andere ist die Anwendung von Epoprostenol, was vom IQWiG als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird. Das Epoprostenol spielt in Deutschland in der Therapie der PAH praktisch keine Rolle. Wir haben vor einem Jahr Daten mit fast 500 Patienten publiziert, die in europäische Zentren mit parenteralen Prostazyklin behandelt wurden, davon waren über 300 Patienten aus deutschen Zentren. Ein Patient hat Epoprostenol behalten, alle anderen Patienten haben das Treprostinil behalten, intravenös, das sich in Deutschland durchgesetzt hat, weil wir in der komfortablen Situation sind, dass wir für diese Substanz implantierbare Pumpen haben, die wesentlich sicherer sind. Die Patientenverträglichkeit, die Akzeptanz und die Sicherheit sind wesentlich höher, sodass Epoprostenol in Deutschland nicht mehr eingesetzt wird. Deshalb macht es aus unserer Sicht schon deshalb keinen Sinn, die Substanz einzusetzen, abgesehen davon, dass die Datenlage für Epoprostenol extrem schlecht und den heutigen Ansprüchen nicht mehr Genüge getan ist.

Die Dreifachtherapie, das ist der zweite Teil der Frage, die Sie angesprochen haben, Herr Hecken, ist empfohlen, aber sie wird, wenn wir unsere Daten aus unserem COMPERA-Register – das ist ein europäisches, vorwiegend deutsches, Pulmonal-Hypertonie-Register – heranziehen, auch bei Patienten in Funktionsklasse IV eher selten eingesetzt, das heißt in deutlich unter 50 Prozent der Fälle. Die Gründe dafür sind vielfältig. Um drei Substanzen zu bekommen, muss man auch drei Substanzen vertragen. Es gibt einen beträchtlichen Anteil von Patienten, die nicht jede Substanz vertragen. Wir haben in der ZENITH-Studie Patienten mit Zweifachkombinationstherapie inklusive eines parenteralen Prostazyklins, die eine der oralen Substanzen nicht bekommen hatten, weil sie sie nicht vertragen haben.

Das Zweite ist, dass bestimmte Komorbiditäten, die bei Patienten mit PAH nicht selten sind, die Anwendbarkeit von Prostazyklin erschweren oder sogar unmöglich machen. Es gibt auch Patienten, die einen Therapieversuch mit Prostazyklin hatten, was hier nicht dokumentiert ist, aber die Therapie nicht vertragen haben – wir haben eine Abbrechquote von 20 bis 30 Prozent aus Verträglichkeitsgründen – oder auf die Therapie nicht angesprochen haben, sodass man diese invasive Therapie deshalb wieder beendet hat.

Das wäre die High-Level-Zusammenfassung von meiner Seite. Ich weiß nicht, ob die Kollegen ergänzen sollen – wir haben auch einen Patientenvertreter hier –, oder ob Sie erst einmal weiterfragen möchten, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoeper. – Haben Sie Ergänzungen, Herr Rosenkranz oder Herr Lange? Herr Rosenkranz, bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich kann dem, was Herr Hoeper gesagt hat, nur beipflichten und das unterstützen. Die gängige Praxis hat Herr Hoeper dargelegt und begründet. Ich glaube, ganz wichtig ist, auf die Sicherheitsaspekte der implantierbaren Pumpen Treprostinil hinzuweisen. Aus meiner Sicht geht es primär um den Prostazyklin-Signalweg, der hier therapeutisch angegangen wird. Das ist in Deutschland aus den von Herrn Hoeper genannten wichtigen Gründen bis auf eine Ausnahme, kann man sagen,

Treprostinil. Ich glaube, die Unverträglichkeit, die Abbrechrate muss man hier berücksichtigen. Dem ist aus meiner Sicht nicht viel hinzuzufügen.

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

Herr Prof. Lange (DGP): Bei mir sieht es ähnlich aus. Herr Hoepfer hat das wie immer auf den Punkt gebracht. Vielleicht sage ich noch, dass Epoprostenol in der ursprünglichen Form in Deutschland nie verfügbar war, allerdings das thermostabile Epoprostenol seit knapp zehn Jahren verfügbar ist. Dennoch hat das niemand aus den Zentren zum Anlass genommen, das in höherem Maße einzusetzen. Es ist nach wie vor so, dass das Treprostinil, wie gesagt, aus den Gründen längerer Halbwertszeit, Applikation mit der Pumpe, Sicherheit und Verträglichkeit für die Patientinnen und Patienten gut gewährleistet.

Es gab für uns keinen Grund, trotz der vorliegenden Datenlage, die wir auch in unserer Stellungnahme angesprochen haben, eine historische Datenlage, wenn man so will, in der keinerlei Therapien verfügbar waren und das Epoprostenol diese lebensrettenden Eigenschaften in der WHO-Funktionsgruppe IV hatte, was aber heute nicht mehr der Versorgungsrealität entspricht. Das müsste man prinzipiell in neuen Studien abbilden. – Das als kleine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lange. – Ich schaue in die Runde der Bänke. Gibt es Fragen? Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und Frau Keuntje von der KBV. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage. Ich glaube, ich kann die Antwort nach Ihrem Vorreden schon fast antizipieren. Würde man Patienten, die auf Treprostinil eingestellt werden, auf Epoprostenol umstellen?

Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGP): Frau Bickel, ich glaube, Sie ahnen die Antwort, wie Sie es schon sagten. Nein, das ist überhaupt nicht vorgesehen. Die Substanzen gelten als gleichwertig, was die Effektivität betrifft. Deshalb findet eine Umstellung nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Ländern nicht statt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hoepfer. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Keuntje, bitte.

Frau Keuntje: Meine Frage geht dahin, wie man mit Patienten umgehen würde, die Iloprost oder Selexipag bekommen, also ein anderes Prostazyklin. Würde man da auf Treprostinil eskalieren? Oder wenn die in der Funktionsklasse IV gut eingestellt sind, würde man die Therapie mit den Prostazyklin-Präparaten beibehalten?

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

Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGP): Ich kann auch diese Frage primär beantworten. Stabil eingestellt bei Patienten mit Funktionsklasse IV bedeutet, dass wir unser Therapieziel bei Weitem nicht erreicht haben und Therapieeskalation vornehmen würden. In dieser Situation wäre es so, dass wir sowohl das inhalative Iloprost als auch das orale Selexipag nicht als die wirksamsten Vertreter des Prostazyklin-Signalwegs sehen würden. Wenn immer Patienten es tolerieren und sich für so eine Therapie aufgrund ihrer Begleiterkrankung und anderer Gründe qualifizieren, dann würde man eine Therapieeskalation vornehmen und ein Prostazyklin intravenös dazu nehmen. Wie gesagt, das wäre in Deutschland Treprostinil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoepfer. – Frau Keuntje, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Keuntje: Die Frage ist beantwortet. Ich habe noch eine Frage.

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

Frau Keuntje: Könnten Sie kurz darstellen, wie man Patienten therapiert, die einen klassischen Phänotyp haben, also ohne kardiopulmonale Komorbiditäten und mit kardiopulmonalen Komorbiditäten. Wie unterscheidet man da die Therapie?

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

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Die Komorbiditäten sind ein wichtiges Thema, das Sie ansprechen. Letzten Endes geht es hier insbesondere um die Verträglichkeit von PAH-Medikamenten. Wenn die Diagnose PAH steht, dann greifen die Therapieempfehlungen zur Behandlung der PAH. Klassischerweise haben wir früher, vor zehn, 20, 30 Jahren, jüngere Patienten ohne Komorbiditäten gesehen. Der Phänotyp hat sich über die Jahre gewandelt. Wir haben heutzutage häufiger ältere Patienten, die solche kardiopulmonalen Komorbiditäten aufweisen. Wenn wir die Patienten aber als pulmonal-arterielle Hypertonie labeln, heißt das zugleich, dass das die Hauptdiagnose bei diesen Patienten ist, auch wenn sie bestimmte Komorbiditäten aufweisen.

Wir haben gesehen, dass die Verträglichkeit der Medikamente, insbesondere für Endothelin-Rezeptorantagonisten, deutlich eingeschränkt ist. Hier kommt es nicht selten zu Wassereinlagerungen, klinischer Verschlechterung, sodass der Punkt, den Sie ansprechen, ein wichtiger ist, was die Verträglichkeit angeht.

Man kann sagen, vielleicht kann das Herr Hoepfer gleich noch mit COMPERA-Daten ergänzen, dass bei den älteren Patienten, die Komorbiditäten aufweisen, parenterale Prostanoiden im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle spielen. Auch hier spielen die Verträglichkeit und die Datenlage eine wesentliche Rolle.

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

Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGP): Es war speziell nach den Patienten gefragt, die diese Komorbiditäten nicht haben, auch die Patienten, wie sie hier in den klinischen Studien, wie die ZENITH-Studie, eingeschlossen wurden, jüngere Patienten, wenig Komorbiditäten und einen ganz klassischen PAH-Phänotyp. Bei diesen Patienten ist der Einsatz von intravenösen Prostazyklinen wesentlich gebräuchlicher, wenn es nötig ist. Das heißt, wenn die Patienten eine Hochrisikokonstellation haben, das heißt fortgeschrittene Funktionsklasse III oder IV bieten, dann würde man so eine Therapie einsetzen.

Aus dem COMPERA-Register heraus sehen wir, dass auch das maximal etwa in 40 bis 50 Prozent der Fälle umgesetzt wird, zumindest als langfristige Therapie – noch einmal das Stichwort Verträglichkeit und Therapiebeendigung bei unzureichender Verträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit –, sodass diese Daten eigentlich ganz gut das widerspiegeln, was wir auch in der Studie an Patienten hatten. Eigentlich spiegelt die Vormedikation der Patienten, die in der Studie eingeschlossen wurden, sehr gut die Versorgungsrealität dessen wider, was wir in Deutschland sehen. Das ist auch kein Zufall, weil relativ viele Patienten in Deutschland eingeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoepfer. – Herr Lange, Ergänzung oder Haken daran?

Herr Prof. Lange (DGP): Im Prinzip Haken daran, würde ich sagen. Ich wollte ergänzen, dass bei älteren Patienten mit Komorbiditäten in der Funktionsklasse IV, die wir in der Klinik für parenterale Prostazyklin-Therapie als ungeeignet einschätzen, das Therapieziel oftmals anders definiert wird.

Ich denke, die Patientinnen und Patienten, die hier in der Studie sind, wären prinzipiell alles Kandidaten für Prostazyklin, was sie aus dem einen oder anderen Grund, den Sie gehört haben, nicht erhalten haben. Aber das gilt auch, was die Indikationsstellung für Sotatercept angeht. Bei multimorbiden Patienten mit PAH, sehr alt, würde sowohl die eine als auch die andere Therapie nicht mehr infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lange. – Frau Keuntje, ist die Frage beantwortet?

Frau Keuntje: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Selbach vom IQWiG, bitte.

Frau Selbach: Ich habe eine Frage zu den Studiendaten. Wir haben in der Stellungnahme Daten nachgereicht bekommen, aus denen hervorgeht, dass im Placeboarm bei Funktionsklasse IV knapp die Hälfte der Patienten aus Verfügbarkeits- oder Erstattungsfähigkeitsgründen keine Dreifachtherapie bekommen hat. Es ist aber nicht angegeben, ob sich das auf Treprostinil bezieht, sondern es geht um den Grund, weshalb keine Dreifachtherapie gegeben wurde.

Für mich ist zum einen die Frage, ob Ihnen Daten vorliegen, die das näher spezifizieren, um welchen Wirkstoff es in der möglichen Dreifachtherapie ging, und, was vorhin schon angesprochen wurde: Wir sehen, in der Dreifachtherapie haben viele Patienten weder Epoprostenol noch Treprostinil erhalten. Uns fehlen die Gründe, woran das gelegen haben könnte. Da wir sehen, dass Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit in der Studie zumindest teilweise ein Thema war, wäre das eine interessante Information an der Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? Frau Schmid, bitte.

Frau Schmid (MSD): Das waren mehrere Fragen. Ich versuche, chronologisch vorzugehen. Der Anteil der Patienten, die eine Dreifachtherapie aufgrund von Erstattungsfähigkeit oder Verfügbarkeit abgelehnt haben, sind in der Gesamtstudie vier, das heißt ein vernachlässigbarer Anteil. Diese vier Patienten kamen nicht aus Deutschland. Zwei dieser Patienten erhielten aufgrund einer Verschlechterung der PAH im Laufe der Studie ein Prostazyklin.

Was die Dokumentation der klinischen Eignung für Treprostinil und Epoprostenol zu Studienbeginn betrifft, die liegt nicht vor. Das hat einfache Gründe. Es gibt keine klar definierten Kriterien, wie Sie von den Fachgesellschaften gehört haben. Es gibt keine Liste in der Leitlinie, anhand derer man entscheiden kann, ob ein Patient dafür infrage kommt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmid. – Frau Selbach, Nachfrage oder weitere Frage?

Frau Selbach: Ich habe das so verstanden: Für die Dreifachtherapie liegen Ihnen die Gründe nicht vor, und bei der Zweifachtherapie beziehen sich die vier Patienten wegen lokaler Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit, davon waren drei im Placeboarm, auf Prostazykline und nicht auf andere Wirkstoffe. Das habe ich jetzt so mitgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmid, bitte.

Frau Schmid (MSD): Gerne ergänze ich noch hinsichtlich der Dokumentation: Die Patienten waren zu Studienbeginn per Prüfarzt maximal tolerierbar behandelt. Das galt für die dreifachtherapierten Patienten, die bis ... (akustisch unverständlich) alle drei verfügbaren Rückwege bespielt bekommen haben. Alle drei wurden adressiert. Das heißt, da gab es keine Möglichkeit der Therapieeskalation mehr. Für die zweifachtherapierten Patienten gibt es eine Dokumentation, dass diese maximal tolerierbar behandelt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmid. – Frau Selbach, bitte.

Frau Selbach: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, DKG, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage an die Kliniker zu den Gründen, warum aus Ihrer Sicht so viele Patienten offensichtlich die Prostaglandin-Therapie intravenös, ob mit

Pumpe oder ohne, nicht haben wollen, obwohl sie dafür infrage kommen und keine Komorbiditäten haben. Es gibt ein ziemlich einschränkendes Nebenwirkungsspektrum. Vielleicht können Sie sagen, ob das vielleicht ein Grund ist, warum die Patienten es nicht haben wollen.

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

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP): Das ist eine gute Frage. Ich glaube, es sind drei Gründe. Der erste Grund ist die intravenöse Therapie als solche. Das ist ein erheblicher Eingriff in die körperliche Integrität, wenn man sagt, wir benutzen eine implantierbare Pumpe. Gerade in den Ländern, wo das nur durch externe Pumpen möglich ist, die die Patienten immer mit sich tragen müssen, 24 Stunden am Tag, im Bett, beim Duschen etc., von außen ein zentralvenöser Zugang mit den entsprechenden Risiken, Komplikationsgefahren, das ist schon enorm. Es gibt keinen Patienten, der Hurra ruft, wenn man das anbietet. Das ist etwas, was Ärzte nur anbieten, wenn sie das Gefühl haben, es gibt keine vernünftige andere Alternative.

Etwas besser ist es mit den implantierbaren Pumpen geworden. Aber auch das ist ein chirurgischer Eingriff, der dafür erforderlich ist, mit einem gewissen Risikopotenzial bei diesen Patienten. Auch hier stößt man nicht auf große Begeisterung.

Das Zweite, was Sie angesprochen haben, ist die Verträglichkeit. Die Prostazykline sind sicherlich von den Präparaten, die wir zur Verfügung haben, diejenigen mit dem höchsten Nebenwirkungspotenzial. Das ist alles managebar, aber Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle sind sehr typische Nebenwirkungen bei diesen Patienten. In aller Regel bekommt man das über eine Dosisanpassung hin.

Aber, und da sind wir beim dritten Problem, diese Therapie ist bei Weitem nicht so wirksam, wie es in der Literatur über viele Jahre angenommen wurde. Es kam vorhin kurz durch, die Wirksamkeit wurde initial bei Patienten gezeigt, die nicht vorhertherapiert waren. Da war es bei fortgeschrittenem Stadium sehr gut, aber im Vergleich zu rein supportiven Maßnahmen. Was wir an den wenigen Daten haben, überwiegend aus großen Fallserien zur Wirksamkeit von intravenösen Prostazyklinen, Treprostinil und Epoprostenol bei Patienten, die vorbehandelt sind, das ist desaströs schlecht. Die Verbesserungsrate ist ausgesprochen gering und die Sterblichkeitsrate bleibt sehr hoch. Wenn man das alles zusammennimmt, dann sieht man die Zurückhaltung aufseiten der Ärzte, der Patienten, was diese Therapie betrifft.

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

Herr Prof. Lange (DGP): Es ging auch um die Frage zuvor, aber das schließt hier gut an. Aus Sicht eines Klinikers, der diese schwerkranken Patientinnen und Patienten in Funktionsklasse IV behandelt und in eine placebokontrollierte Studie einschließt, wollte ich ergänzen: Sie können sicher sein, dass wir alles tun, auch mit den Patienten besprechen, um sie davon zu überzeugen, vorher eine maximal stabilisierende Therapie zu erhalten; denn es ist kein Würfeln. Funktionsklasse IV heißt, die haben ein sehr hohes Sterblichkeitsrisiko. Das machen wir denen in aller Deutlichkeit klar, auch was die Indikationsstellung für parenterale Prostanoiden angeht und dass eine placebokontrollierte Studie, die über ein halbes Jahr in dem Fall hinausgeht, nicht die Lösung ist, sondern da kann ich nur Patienten einschließen, von denen ich sage, ich habe alles getan. Das versuchen wir an den Mann und die Frau zu bringen. – Das aus klinischer Sicht für die beiden Nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lange. – Frau Wenzel-Seifert, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage zur zVT, nicht zu den Arzneimitteln sondern den nichtmedikamentösen Verfahren, die als Hinweis vom G-BA gegeben worden sind. Vielleicht könnte der pU etwas dazu sagen, weil, glaube ich, 56 versus 63 Prozent keine Reha oder Funktionstraining bekommen haben. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen. Vielleicht können die Kliniker zur Relevanz in dieser Patientengruppe und der Verfügbarkeit etwas sagen. Ist das umsetzbar, nicht umsetzbar? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schmid, bitte.

Frau Schmid (MSD): Zum Studienbeginn haben vier Patienten in der ZENITH-Studie physiotherapeutische Maßnahmen in Form eines kardiopulmonalen Rehabilitationsprogramms erhalten. Es gibt aber Gründe, die dagegen sprechen, dass diese nichtmedikamentöse Therapie breit bei diesen Patienten angewandt wird. Aber ich möchte die Fachgesellschaften bitten, aus klinischer Perspektive zu kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmid. – Herr Rosenkranz, bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK): Ich glaube, hier müssen wir die pharmakologische Therapie der Erkrankung als solche und unterstützende und flankierende Maßnahmen, die die Situation der Patienten verbessern können, klar trennen. Eine Rehamaßnahme, ein dosiertes Training ist bei Patienten, die nicht stabil auf einer medikamentösen Therapie eingestellt sind, absolut nicht empfohlen. Das gilt insbesondere für die Patienten in der funktionellen Klasse IV.

Im Rahmen von klinischen Studien haben wir die Sorge, dass jedwede zusätzliche Intervention das Ergebnis beeinflussen kann. Deshalb ist man zurückhaltend, das im Rahmen von Studien zu erlauben. Aber ich glaube, man muss das klar trennen. Es gibt pharmakologische Therapien der Erkrankung als solche, und es gibt flankierende Maßnahmen. So ist das einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosenkranz. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, wir betrachten trotzdem Therapiestandards in Deutschland als unterstützende Maßnahme. Ich nehme es so hin. Vielen Dank.

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

Herr Diedrichs: Meine Frage ist die Auswirkung von Sotatercept auf Patienten, die in der Funktionsklasse IV sind. Ich kenne eine Reihe von Registerdaten, zum Beispiel vom PPH-Register, dass sich 50 Prozent der Patienten in der Funktionsklasse verbessern. Gibt es aus deutschen Registern, zum Beispiel COMPERA, Aussagen über Patienten, ob eine Verbesserung von Funktionsklasse IV-Patienten zu niedrigeren Funktionsklassen stattfindet? Gibt es Aussagen darüber, bei wie vielen Patienten ein Weaning stattfindet, weg von Prostanoiden hin zu weiterhin Sotatercept zu geben? Gibt es ein Delisting von Leuten, die bereits auf den Wartelisten für Organtransplantation sind, die durch Sotatercept von diesem Listen herunterkommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Hoeper, bitte.

Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP): Es gibt im COMPERA noch relativ wenige Daten, weil bislang Funktionsklasse IV noch Off-Label ist und deshalb noch nicht wirklich Daten generiert werden konnten. Was man klar sagen muss: Erstens, es gibt aus den Studien diese Patienten, die sich fast ausnahmslos in der Funktionsklasse mindestens eine, oft sogar zwei, manchmal drei Funktionsklassen gebessert haben und auch sonst hier eine sehr konsistente klinische Verbesserung hatten, also nicht nur eine Stabilisierung, sondern eine erhebliche Verbesserung.

Wir sehen mittlerweile in den deutschen Zentren – die französischen Zentren haben das gerade bestätigt –, dass wir etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten, die zu Beginn der

Sotatercept-Therapie ein intravenöses Prostazyklin bekommen, am Ende von diesem intravenösen Prostazyklin wegbekommen. Das war vorher nie möglich, das ist überhaupt erstmalig. Ansonsten war das immer nur nach einer Lungentransplantation denkbar.

Das war das andere Stichwort, das gefallen ist. Wir hatten schon in der ZENITH-Studie ein signifikantes Ergebnis, was Lungentransplantation, Placebo versus die aktive Medikation betraf. Das war ein Verhältnis von 6 zu 1. Wir haben in den deutschen Transplantationszentren mittlerweile eine Reihe von Patienten, die auf der Liste waren, sogar ganz aktiv gelistet, die von der Liste heruntergenommen wurden, nicht mehr transplantiert werden mussten. Alle Transplantationszentren in Europa und in den USA sehen mittlerweile, dass praktisch keine oder wenige Patienten mit einer PAH überhaupt noch für eine Transplantation gelistet werden, seit das Sotatercept auf den Markt gekommen ist. Wir haben eine Veränderung in der Therapie dieser Erkrankung, wie wir sie bis dato so noch nie gesehen haben. Für mich ist das nur vergleichbar mit den CFTR-Modulatoren bei zystischer Fibrose.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hoeper. – Frau Gau, bitte.

Frau Gau (MSD): Ich möchte die Studiendaten ergänzen. Wir sehen in der randomisierten kontrollierten ZENITH-Studie bei den Funktionsklasse-IV-Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Zeit bis Hospitalisierung, Transplantation oder Tod. Ich denke, das geht in die Richtung, in die Sie gefragt haben. Die Hospitalisierungen werden vermieden, Todesfälle werden vermieden. Wir denken, dass das absolut patientenrelevant und ein sehr gutes Ergebnis ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gau. – Herr Diedrichs, haben Sie die Antwort bekommen, die Sie erwartet hatten?

Herr Diedrichs: Ja, das muss ich so sagen. Das sind auch die Erkenntnisse aus den Gesprächen in der Patientengruppe des PAH- ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schultz, GKV, bitte.

Frau Schultz: Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich möchte gerne wissen, Sie haben das vorhin kurz angeschnitten, inwiefern zu Studienbeginn tatsächlich geprüft und dokumentiert wurde, ob und wie die bestehende Therapie der Patientinnen und Patienten optimiert oder auch eskaliert werden konnte. Könnten Sie dazu ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmid, bitte.

Frau Schmid (MSD): Zu Studienbeginn wurde im klinischen Erhebungsbogen dokumentiert, ob ein Patient bereits maximal tolerierbar behandelt wurde, sprich: eine Dreifachtherapie erhalten hatte. Wenn das nicht der Fall war, musste eine Begründung vom Prüfarzt abgegeben werden, warum dieser Patient aus welchem Grund nicht auf eine maximal mögliche Dreifachtherapie eskaliert wurde. Er galt damit zu Studienbeginn mit der Zweifachtherapie als optimal und maximal optimal therapiert. Während der Studie, es handelt sich hier um sehr vulnerable Patienten, sehr schwerkranke Patienten, ist es relativ wahrscheinlich, dass eine Verschlechterung der Symptomatik auftritt. Hier hat das Protokoll erlaubt, dass eine Anpassung der Therapie erfolgen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmid. – Frau Schultz, bitte.

Frau Schultz: In Ordnung, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Ich gebe Ihnen, Frau Frénoy, noch einmal die Möglichkeit, ein Schlusswort zu sprechen. Bitte schön.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Professor Hecken, das mache ich sehr gerne. Ich möchte zum Schluss drei Punkte festhalten. Erstens, das haben wir gehört, wir sprechen hier über

Patientinnen und Patienten in dieser Funktionsklasse IV, die am schwersten betroffenen PAH-Patienten mit höchster Krankheitslast und sehr begrenzten verbleibenden Therapieoptionen und leider einem hohen Risiko für Hospitalisierung und Tod.

Zweitens, die Studie und der Komparator in der Studie ZENITH bilden aus unserer Sicht die deutsche Versorgungssituation sachgerecht ab. Wir haben von den Klinikern gehört, die Studie bildet tatsächlich diese Versorgungsrealität ab.

Drittens, das haben wir zuletzt gehört, die Ergebnisse der Studie und die Ergebnisse der Kliniker im echten Leben mit Patienten in den Kliniken: Die Studie ZENITH liefert klare, patientenrelevante Evidenz. Die beobachteten Effekte zeigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Sotatercept für die Betroffenen. Wir sehen weniger Todesfälle, weniger klinische Verschlechterungen, weniger Hospitalisierungen und diese verlängerte Gehstrecke, die ich am Anfang erwähnt hatte. Sotatercept ist eine wichtige Behandlungsoption. Wir haben gehört, durch Sotatercept konnte eine Veränderung in der Therapie erreicht werden.

Wir bitten Sie daher, dass die Evidenz, die wir mit dieser Studie vorlegen, im Rahmen der Nutzenbewertung entsprechend berücksichtigt werden kann. Wir bedanken uns an dieser Stelle und wünschen Ihnen einen guten Tag an Anhörungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy. Danke an Sie und Ihr Team. Danke auch an Herrn Professor Hoeper, Herrn Professor Rosenkranz und Herrn Professor Lange für die klinische Expertise. Wir können die Anhörung an dieser Stelle beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag und unterbreche die Sitzung bis 13 Uhr. Danke schön und einen sonnigen Tag noch an alle.

Schluss der Anhörung: 12:03 Uhr