

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotatercept (Winrevair®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie ZENITH.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,3 mg/kg.....	29
Tabelle 1-14: Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,7 mg/kg.....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke)
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BNP	Brain Natriuretic Peptide
cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate (zyklisches Guanosinmonophosphat)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR10	10 Punkte Category Ratio scale
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FK	Funktionsklasse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
i. e.	Id est
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification)
IP-Rezeptor	Prostazyklin-Rezeptor
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LTFU	Long-Term-Follow-Up
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PCA	Prostazyklin-Analoga
PDE5i	Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor
PH	Pulmonale Hypertonie
PZN	Pharmazentralnummer
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
sGC	Soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase)
SvO ₂	Mixed Venous Oxygen Saturation (gemischt-venöse Sauerstoffsättigung)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
Anschrift:	Levelingstraße 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sotatercept
Handelsname:	Winrevair®
ATC-Code:	C02KX06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42308
Pharmazentralnummer (PZN)	19158442, 19159281, 19159298, 19159306
ICD-10-GM-Code	I27.0
Alpha-ID	I124925, I134459, I134460, I119436, I119866, I119437, I86130, I134458, I134453, I134455, I134457, I134443, I134439, I134440, I134442, I134441, I90504, I20356, I81436, I20355, I125360, I119869, I26879, I20354, I98236, I67438, I129396, I116446, I116445, I119915

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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, III und IV angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	19.01.2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	22.08.2024
FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<p>Epoprostenol in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA, i. e. Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5i, i. e. Sildenafil, Tadalafil)</p>
		<p><u>Durch MSD konkretisiert:</u></p> <p>Teilpopulation A</p> <p>Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die noch eine Therapieeskalation erhalten können:</p> <p>Epoprostenol in Kombination mit der Weiterführung der Hintergrundtherapie mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und/oder PDE5i (Sildenafil, Tadalafil) oder sGC-Stimulator (Riociguat)</p> <p>Teilpopulation B</p> <p>Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die keine Therapieeskalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können:</p> <p>Weiterführung der individualisierten Therapie unter Auswahl folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), • PDE5i (Sildenafil, Tadalafil), • Prostazyklin-Analoga (PCA, i. e. Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol), • Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag), • Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC, i. e. Riociguat).
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; PCA: Prostazyklin-Analoga; PDE5i: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor; sGC: soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase); WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 17. Juni 2025 fand ein Beratungsgespräch (2025-B-098) zum Wirkstoff Sotatercept gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und der MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) statt. Gegenstand der Beratung war die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet **erwachsene Patient:innen mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Funktionsklasse (FK) IV**. Die zVT wurde vom G-BA wie folgt definiert:

- Epoprostenol in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5i) (Sildenafil, Tadalafil)¹

Am 01. Dezember 2025 fand ein weiteres Beratungsgespräch (2025-B-262) zum Wirkstoff Sotatercept gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zwischen dem G-BA und MSD statt. Gegenstand dieser Beratung war die Bestimmung der zVT für das Anwendungsgebiet Behandlung von PAH bei **erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die keine Therapieeskalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können**. Der G-BA hielt trotz des enger gefassten Indikationsgebietes an seiner im Beratungsgespräch vom 17. Juni 2025 (2025-B-098) definierten zVT fest. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 01. Dezember 2025 führt der G-BA dazu aus, dass eine Patientengruppe, die keine Therapieeskalation mit anderen PAH-Therapien erhalten kann, im Rahmen der Bestimmung der zVT nicht berücksichtigt wird, da keine belastbaren Hinweise zur Relevanz dieser Patientengruppe vorliegen. MSD teilt diese Einschätzung nicht.

Aus der Niederschrift geht weiter hervor, dass die Fortführung von bereits für weniger schwerwiegende PAH-WHO-Funktionsklassen zugelassenen Therapieoptionen ermöglicht werden soll bzw. ausdrücklich befürwortet wird. Dies kann daher auch den bereits vorherigen Einsatz eines Prostazyklin-Analoga (PCA) umfassen. Der G-BA führt weiter aus, dass gemäß der Rückmeldung der Fachgesellschaften das Behandlungsschema einer Kombinationstherapie aus ERA und PDE5i und PCA dem aktuellen Therapiestandard für den Großteil der Patient:innen mit hohem Mortalitätsrisiko entspricht. Die medizinischen Fachgesellschaften empfehlen hingegen explizit im Rahmen ihrer schriftlichen Beteiligung zur Bestimmung der zVT nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V die Anerkennung sämtlicher zugelassener PAH-Therapien inklusive einer Dreifachkombinationstherapie als zVT für Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV. Eine für diese Patient:innen gültige zVT sollte daher keine der verfügbaren Therapieoptionen ausschließen. Weiter ist zu berücksichtigen, dass die Option einer Therapieeskalation mit einem PCA für Patient:innen, die bereits bei Studieneinschluss ein PCA

¹ Da der Prostazyklin-Signalweg hier über Epoprostenol aktiviert wird, kann Iloprost, Treprostinil und/oder Selexipag kein Teil der Hintergrundtherapie für diese Patient:innen sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erhalten, nicht gegeben ist. Patient:innen, die aufgrund der Krankheitsprogression in den WHO-FK II und III zulassungskonform und dem medizinischen Standard entsprechend von einem PDE5i auf einen Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (soluble Guanylate Cyclase, sGC) umgestellt wurden, werden im Falle einer Progression in die WHO-FK IV nicht erneut zurück auf die patientenindividuell nachweislich ungeeignete Therapie umgestellt. Die Fortführung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung jeglicher zugelassener und verfügbarer PAH-Therapieoptionen wird in klinischen Studien als Placebo-Vergleich operationalisiert. Dieses Vorgehen wurde bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Sotatercept für die Behandlung von PAH der WHO-FK II bis III akzeptiert. Daher sollten schwerer erkrankte PAH-Patient:innen mit WHO-FK IV ebenso wie PAH-Patient:innen mit WHO-FK II bis III eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl aller verfügbaren Behandlungsoptionen erhalten können, und nicht ausschließlich Epoprostenol berücksichtigt werden; eine stark limitierte Teilmenge der verfügbaren Therapieoptionen.

Demzufolge ergeben sich aus Sicht von MSD zwei relevante Teilpopulationen für Sotatercept bei Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, mit unterschiedlicher zVT:

Teilpopulation A: Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die noch eine Therapieescalation erhalten können:

- Epoprostenol in Kombination mit der Weiterführung der Hintergrundtherapie mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und/oder PDE5i (Sildenafil, Tadalafil) oder sGC-Stimulator (Riociguat).

Teilpopulation B: Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die keine Therapieescalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können:

Weiterführung der individualisierten Therapie unter Auswahl folgender Therapien:

- ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan),
- PDE5i (Sildenafil, Tadalafil),
- PCA (Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol),
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag),
- sGC-Stimulator (Riociguat).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Sotatercept stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie ZENITH zur Verfügung. Bei der Studie ZENITH handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte, verblindete Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sotatercept zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie gegenüber Placebo zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie bei erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK III oder IV. Patient:innen mit WHO-FK III unterscheiden sich von denjenigen mit WHO-FK IV vor allem dadurch, dass in WHO-FK IV auch schon in Ruhe Symptome einer Dyspnoe vorliegen können. Die darüberhinausgehende Symptomatik ist vergleichbar, ebenso das stark erhöhte Mortalitätsrisiko. Es ist folglich davon auszugehen, dass das Mortalitätsrisiko und daher die Ergebnisse zur Mortalität der Gesamtstudie auf die Teilpopulation mit WHO-FK IV übertragen werden können. Für alle anderen Endpunkte in dieser Nutzenbewertung wird gemäß der Zulassungserweiterung die Teilpopulation der Patient:innen mit PAH WHO-FK IV herangezogen.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL) Lite 2.0 Risiko Score (9 bis 10 vs. ≥ 11) und PAH-Subtyp (mit assoziierter Bindegewebserkrankung vs. ohne assoziierte Bindegewebserkrankung) in die zwei Studienarme.

Die Studie ZENITH berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die Studie ZENITH erfolgten zwei Datenschnitte. Gemäß Studienprotokoll war eine Interimanalyse und eine finale Analyse geplant. Aufgrund der sehr guten Ergebnisse der Interimanalyse wurde die Studie durch ein externes Data-Monitoring-Komitee aus ethischen Gründen beendet, um allen Patient:innen eine Weiterführung oder Initiierung einer Behandlung mit Sotatercept zu ermöglichen. Daher entfiel die formal geplante finale Analyse. Es handelt sich somit bei der Interimanalyse vom 26. Juli 2024 um die einzige per Protokoll geplante Analyse. Diese wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie ZENITH

Studie: ZENITH ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo		Zusatznutzen
	N ^b	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c	N ^b	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Mortalität									
Gesamtüberleben ^f									
Studienpopulation	86	8 (9,3)	Nicht erreicht	86	18 (20,9)	Nicht erreicht	0,40 [0,17; 0,93]	0,032	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen durch Übertragung des Studienergebnisses auf die Population der Patient:innen mit WHO-FK IV
Patienten mit WHO-FK IV	20	2 (10,0)	Nicht erreicht	24	5 (20,8)	Nicht erreicht	0,41 [0,08; 2,13]	0,287	
Morbidität									
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung ^e	20	4 (20,0)	Nicht erreicht	24	13 (54,2)	6,3	0,28 [0,09; 0,87]	0,028	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD (≥ 40 m)	20	15 (75,0)	2,8	24	9 (37,5)	8,3	3,04 [1,30; 7,15]	0,011	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala (≥ 15 % der Skalenspannweite)	20	12 (60,0)	24,14 [12,14; -]	24	9 (37,5)	39,14	1,97 [0,83; 4,68]	0,126	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)	18	13 (72,2)	24,21	22	7 (31,8)	36,86	1,65 [0,64; 4,22]	0,297	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten									
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	20	11 (55,0)	52,43	24	16 (66,7)	23,00	0,68 [0,31; 1,48]	0,332	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse	20	6 (30,0)	Nicht erreicht	24	13 (54,2)	23,14	0,42 [0,16; 1,12]	0,083	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	20	0 (0,0)	Nicht erreicht	24	1 (4,2)	Nicht erreicht	n.a. [n.a.; n.a.]	0,374	
<p>a: Database cutoff date: 26. Juli 2024</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set bei Endpunkten zur Wirksamkeit, All-Participants-as-Treated Population bei Endpunkten zur Sicherheit</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten. Mediane Ereigniszeit wird in Wochen für die Endpunkte Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala, Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS und UE dargestellt. Für alle anderen Endpunkte wird die mediane Ereigniszeit in Monaten dargestellt.</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Beinhaltet alle Todesfälle jeglicher Ursache bis zum Database Cutoff Date, einschließlich derjenigen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind</p>									

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: ZENITH ^a	Sotatercept	Placebo	Sotatercept vs. Placebo	Zusatznutzen
g: Beinhaltet das erste Ereignis einer beurteilten und bestätigten Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung ≥ 24 Stunden, einer Lungentransplantation oder eines Todes jeglicher Ursache vor dem Database Cutoff Date. Beinhaltet alle vor dem Database Cutoff Date gemeldeten Todesfälle unabhängig einer Bewertung und unabhängig davon, ob sie während der Studie ZENITH oder danach aufgetreten sind				
6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term-Follow-Up; n.a.: nicht anwendbar; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation); VAS: Visuelle Analogskala				

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Teilpopulation A nein
		Teilpopulation B ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teilpopulation A:

Für eine Bewertung des Zusatznutzens in Teilpopulation A liegt keine geeignete Studie vor. In dieser Population ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) befürwortet die Verlängerung des Unterlagenschutzes mit der Begründung, dass Sotatercept im Vergleich zu bisherigen Therapien einen signifikanten klinischen Nutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hat. Damit würdigt die Zulassungsbehörde die Bedeutung von Sotatercept für die Verbesserung der Patientenversorgung in PAH WHO-FK IV.

Teilpopulation B:***Mortalität****Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei Patient:innen mit WHO-FK IV ein numerischer Vorteil durch die Behandlung mit Sotatercept, der jedoch aufgrund der Betrachtung der wesentlich kleineren Teilpopulation und dem damit verbundenen Verlust der statistischen Power keine Signifikanz erreicht (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,08; 2,13]; $p = 0,287$). In der Gesamtstudie ist gemäß dieser Analyse durch Sotatercept das Überleben der Patient:innen signifikant verbessert worden (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,17; 0,93]; $p = 0,032$, die mediane Überlebenszeit wurde in keinem der Behandlungsarme erreicht). Alle Patient:innen in der Studie ZENITH haben ein hohes Mortalitätsrisiko und sind, mit Ausnahme von Sotatercept, mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen austherapiert. Die Patient:innen mit WHO-FK III unterscheiden sich von denjenigen mit WHO-FK IV vor allem dadurch, dass in WHO-FK IV auch schon in Ruhe Symptome einer Dyspnoe vorliegen können. Die darüberhinausgehende Symptomatik ist vergleichbar, ebenso das stark erhöhte Mortalitätsrisiko. Es ist folglich davon auszugehen, dass das Mortalitätsrisiko und daher die Ergebnisse zur Mortalität der Gesamtstudie auf die Teilpopulation mit WHO-FK IV übertragen werden können.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie.

Morbidität*Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung*

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Patient:innen im Kontrollarm traten wesentlich häufiger und früher Ereignisse auf. Das HR [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,87]; $p = 0,028$ zeigt eindrücklich den positiven Effekt von Sotatercept. Dies ist besonders bemerkenswert, da für diese Analyse nur ein Viertel der Studienpopulation herangezogen werden konnte, da nur Patient:innen mit WHO-FK IV der bewertungsrelevanten Zielpopulation entsprechen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Der Endpunkt bildet schwere Symptome ab. Es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie.

Zeit bis zur Verbesserung der 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke, 6MWD)

Die Patient:innen im Sotatercept-Arm erreichen früher und wesentlich häufiger eine Verbesserung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit um mindestens 40 Meter als Patient:innen im Kontrollarm, gemessen mit der 6MWD. Das HR [95 %-KI]: 3,04 [1,30; 7,15]; $p = 0,011$ zeigt eindrücklich den signifikanten, positiven Effekt von Sotatercept auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Patient:innen gemessen mit der 6MWD. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD ist im Kontrollarm mit neun fast Monaten dreimal länger als im Sotatercept-Arm (2,8 Monate).

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Der Endpunkt bildet schwere Symptome ab. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie.

Zeit bis zur Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes

Hinsichtlich der Krankheitssymptomatik [Dyspnoe gemäß Borg 10 Punkte Category Ratio scale (CR10)-Skala] und des Gesundheitszustandes (Visual Analogue Scale, VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D)] zeigt sich jeweils ein numerisch positiver Effekt der Behandlung mit Sotatercept, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Für die Endpunkte der Zeit bis zur Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes ist der **Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie, **nicht belegt**.

*Nebenwirkungen**Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Bei den Unerwünschten Ereignissen Gesamtraten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, der jedoch nicht bewertungsrelevant ist, da auch Ereignisse enthalten sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtraten Schwerer und Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigen einen numerischen Vorteil der Behandlung mit Sotatercept, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Ein:e Patient:in im Kontrollarm brach die Therapie aufgrund eines Unerwünschten Ereignisses ab, die Behandlung mit Sotatercept wurde von keiner:m Patient:in abgebrochen. Insgesamt zeigt sich kein Unterschied zwischen Sotatercept und Placebo.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie, **nicht belegt**.

Fazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Sotatercept, in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH, für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen mit der WHO-FK IV, basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie ZENITH.

Diese Studie umfasst Patient:innen der WHO-FK III und IV mit hohem Mortalitätsrisiko entsprechend eines REVEAL Lite 2.0 Risiko Score-Wertes von mindestens 9. Die Behandlung mit Sotatercept zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie wurde gegenüber Placebo zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie untersucht.

Aufgrund der sehr guten Ergebnisse der Interimanalyse wurde die Studie ZENITH durch ein externes Data-Monitoring-Komitee aus ethischen Gründen beendet, damit alle Patient:innen die Möglichkeit hatten, in der Long-Term-Follow-Up (LTFU)-Studie SOTERIA ihre Behandlung mit Sotatercept weiterzuführen oder zu initiieren.

Die 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 für Patient:innen mit WHO-FK IV 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 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 deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT erzielt. Auch das CHMP der EMA befürwortet die Verlängerung des Unterlagenschutzes mit der Begründung, dass Sotatercept im Vergleich zu bisherigen Therapien einen signifikanten klinischen Nutzen hat. Damit würdigt die Zulassungsbehörde die Bedeutung von Sotatercept für die Verbesserung der Patientenversorgung in PAH WHO-FK IV.

Sotatercept senkt das Mortalitätsrisiko, verhindert Hospitalisierungen und Transplantationen und steigert die körperliche Leistungsfähigkeit der Patient:innen. Sotatercept ist für Patient:innen mit WHO-FK IV eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sotatercept im Vergleich zur zVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der

Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die PAH (WHO-Gruppe 1) ist eine seltene Form der pulmonalen Hypertonie (PH), die infolge verschiedener Grunderkrankungen entstehen kann, in den meisten Fällen jedoch ohne bekannte Ursache (idiopathisch) auftritt. Ihre Entstehung ist auf komplexe Umbauprozesse in den Lungengefäßen zurückzuführen, die zur Verengung bis hin zum Verschluss des Gefäßlumens führen können. Diese Veränderungen (auch bezeichnet als pulmonalvaskuläres Remodeling) sind unter anderem auf eine gesteigerte proliferative Aktivität der Endothelzellen und Zellen der glatten Gefäßmuskulatur zurückzuführen, welche mit einer Hypertrophie aller Schichten (Intima, Media und Adventitia) der Lungengefäße einhergeht.

Die Beurteilung des Schweregrads der PAH spielt eine wesentliche Rolle für die Prognoseabschätzung und das therapeutische Vorgehen. Eine umfassende Beurteilung von PAH-Patient:innen unter Berücksichtigung verschiedener klinischer, funktioneller, bildgebender, hämodynamischer und laborchemischer Parameter ist stets erforderlich, da kein einzelner Parameter verfügbar ist, der für sich betrachtet eine zuverlässige Einschätzung der Krankheitsschwere und Prognose zulässt.

Der funktionelle Schweregrad der PAH wird nach Maßgabe der WHO in vier Klassen eingeteilt, basierend auf der Belastungstoleranz der Patient:innen. Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV können keinerlei körperliche Aktivität ohne Beschwerden ausführen, haben Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz, wobei Dyspnoe und/oder Erschöpfung bereits in Ruhe vorhanden sein können und die Beschwerden bei jeglicher körperlichen Aktivität zunehmen.

Gemäß der aktuellen European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS)-Leitlinie sollte bei Diagnosestellung eine Risikostratifizierung der PAH-Patient:innen anhand eines dreistufigen Modells (niedriges, intermediäres und hohes Risiko) erfolgen, welches zahlreiche Parameter – unter besonderer Berücksichtigung der WHO-FK, der 6MWD, der Brain Natriuretic Peptide (BNP)/N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)-Konzentration und der Hämodynamik – miteinbezieht. Zur Verlaufskontrolle wird die Verwendung des differenzierteren Vier-Stufen-Modells (niedriges, intermediär-niedriges, intermediär-hohes und hohes Risiko) empfohlen, basierend auf der WHO-FK, der 6MWD sowie der BNP/NT-proBNP-Konzentration. Weitere Parameter können bei Bedarf berücksichtigt werden. In jedem Fall sollten jedoch Alter und Geschlecht, die Art der Erkrankung sowie etwaige Begleiterkrankungen in die Risikobeurteilung und Therapieentscheidung miteinbezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die WHO-FK IV stellt zwar definitionsgemäß die schwerste klinische Einschränkung dar, dennoch kann auch die WHO-FK III im Zusammenhang mit ungünstigen weiteren Parametern (z. B. 6-Minuten-Gehstrecke < 165 m, NT-proBNP erhöht, rechter Vorhofdruck erhöht, SvO₂ erniedrigt) ein vergleichbar hohes Mortalitätsrisiko bedeuten. Nach dem ESC/ERS-Vier-Stufen-Modell lassen sich WHO-FK III und IV nicht mehr klar voneinander abgrenzen. Für die Therapieempfehlungen ist die Risikokategorie der Patient:innen maßgeblich. Damit verliert der Unterschied zwischen den beiden WHO-Funktionsklassen allein stehend an Bedeutung.

Sotatercept ist, in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH, für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK II, III und IV zugelassen. Die Zielpopulation, die bisher von einer Therapie mit Sotatercept profitiert, wird durch für die PAH vorbehandelten erwachsenen Patient:innen der WHO-FK IV erweitert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Behandlung von Patient:innen mit PAH erfordert eine umfassende Behandlungsstrategie und eine multidisziplinäre Betreuung. Neben der medikamentösen Therapie sind allgemeine Maßnahmen, wie beispielsweise beaufsichtigtes Bewegungstraining, Immunisierung zur Vorbeugung von Atemwegsinfektionen und gegebenenfalls die Gabe von Sauerstoff oder Diuretika, integrale Bestandteile einer optimierten Patientenversorgung. Wichtige Voraussetzung für ein betreutes Bewegungstraining ist jedoch, dass die Patient:innen bereits eine optimierte medikamentöse Behandlung erhalten und sich in einem stabilen klinischen Zustand befinden. Für Patient:innen der WHO-FK IV, die bereits in Ruhe eine Dyspnoe aufweisen, ist dies – wenn überhaupt – nur sehr eingeschränkt möglich.

Patient:innen mit idiopathischer, hereditärer oder Arzneimittel-induzierter PAH, die auf einen Vasoreagibilitätstest mit einem Vasodilatator wie inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) oder Iloprost ansprechen, können von einer Behandlung mit hochdosierten Kalziumantagonisten profitieren. Dies betrifft jedoch weniger als 10 % der PAH-Patient:innen. Für den überwiegenden Teil der Patient:innen mit negativem Vasoreagibilitätstest wird eine Behandlung mit einem oder mehreren der zugelassenen PAH-Arzneimittel aus folgenden Wirkstoffklassen empfohlen:

- ERA: Endothelin-1 ist ein potenter Vasokonstriktor, welcher seine Wirkung durch die Aktivierung der Endothelinrezeptoren A und B vermittelt und in Patient:innen mit PAH hochreguliert ist. Mit Bosentan, Ambrisentan und Macitentan sind in Deutschland drei Antagonisten des Endothelin-Signalwegs mit unterschiedlicher Affinität für die Endothelinrezeptoren A und B verfügbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- PDE5i: Aus der Substanzklasse der PDE5i sind in Deutschland die Arzneimittel Sildenafil und Tadalafil für die Behandlung der PAH zugelassen. Diese wirken auf den NO-Signalweg, einem zentralen Regulator der Vasodilatation in den Lungengefäßen. In Anwesenheit von NO wird das Enzym sGC aktiviert, welches die Synthese des gefäßerweiternden Botenstoffs zyklisches Guanosinmonophosphat (cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP) katalysiert. Der Wirkmechanismus der PDE5i beruht auf der Inhibition des Enzyms Phosphodiesterase-Typ-5, das für den Abbau von cGMP verantwortlich ist. Auf diese Weise wird die Konzentration von cGMP erhöht und ein vasodilatatorischer Effekt erzielt.
- PCA: PCA entfalten ihre Wirkung, ebenso wie körpereigenes Prostazyklin, durch die Bindung an den Prostazyklin (IP)-Rezeptor. Die Aktivierung des IP-Rezeptors setzt eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang, die eine Vasodilatation der Lungenarterien, Hemmung der Thrombozytenaggregation und Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt. In Deutschland stehen die intravenösen Prostazyklin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil zur Verfügung. Für Treprostinil besteht zusätzlich die Möglichkeit der subkutanen Applikation. Seit 2003 ist mit Iloprost außerdem ein inhalatives Prostazyklin-Analogon zugelassen.
- Selektive IP-Rezeptor-Agonisten: Selexipag ist ein selektiver IP-Rezeptor-Agonist, der sich strukturell von endogenem Prostazyklin unterscheidet. Selexipag wird nach oraler Einnahme zu einem lang wirksamen Metaboliten hydrolysiert, welcher den IP-Rezeptor aktiviert und auf diese Weise die gleichen Wirkungen wie endogenes Prostazyklin entfaltet, darunter eine Vasodilatation der Lungenarterien, Hemmung der Thrombozytenaggregation und Entzündungshemmung.
- sGC-Stimulator: Mit der Zulassung von Riociguat im Jahr 2014 wurde das Repertoire der PAH-Arzneimittel um eine neue Wirkstoffklasse erweitert. Riociguat erhöht die Produktion des gefäßerweiternden Botenstoffs cGMP durch die direkte Stimulation der sGC einerseits, sowie durch die Stabilisierung der Bindung von NO an sGC andererseits. Im Unterschied zu den PDE5i wird so die Notwendigkeit der körpereigenen NO-Produktion, die bei PAH-Patient:innen beeinträchtigt ist, umgangen.

Wie auch in den WHO-FK II und III ist die Therapieentscheidung in der WHO-FK IV patientenindividuell auf Basis des 4-Strata-Modells, unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, des individuellen Mortalitätsrisikos und der Zustimmung der Patient:innen zu treffen. Häufig erhalten Patient:innen bereits vor Übertritt in die WHO-FK IV gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen und entsprechend der Risikostratifizierung nach dem 4-Strata-Modell eine Therapie, die alle in den Leitlinien genannten Wirkstoffklassen ausschöpft. Die patientenindividuell optimierte Hintergrundtherapie bei Patient:innen, die in die WHO-FK IV übergehen, beinhaltet häufig auch einen bereits zulassungskonform initiierten oralen Prostazyklin-Rezeptor-Agonist bzw. intravenöses oder subkutanes PCA, so dass für diese Patient:innen eine weitere Therapieeskalation mit dem PCA Epoprostenol in der Regel nicht mehr infrage kommt. Bisher hat Epoprostenol als einziger Wirkstoff in der PAH eine explizite Zulassung für die Behandlung von Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichende Studien zwischen den intravenös oder subkutan zu verabreichenden PCA liegen nicht vor. Entsprechend wird in den aktuellen Leitlinien keines der beiden parenteral zu verabreichenden PCA Epoprostenol und Treprostinil bevorzugt empfohlen; sie sind daher als gleichwertig zu betrachten, wobei Treprostinil aufgrund der subkutanen Darreichungsform aus Patienten- sowie Arztsicht gegenüber der intravenösen Darreichung deutliche Vorteile zeigt. Die kontinuierliche Verabreichung parenteraler PCA mittels Pumpe ist technisch komplex und birgt ein signifikantes Risiko schwerwiegender Komplikationen (u. a. Katheter-assoziierte Infektionen und Sepsis).

Grundsätzlich sollte bei Patient:innen mit einem intermediär-hohen oder hohen Mortalitätsrisiko entsprechend den gültigen medizinischen Leitlinien eine (frühzeitige) Evaluation und bei positivem Bescheid eine Listung für eine Lungentransplantation erwogen werden. Aufgrund der strikten Kriterien sowie der limitierten Organ-Verfügbarkeit für eine Lungentransplantation in der vorliegenden Indikation, kommen jedoch nur wenige Patient:innen dafür infrage.

Die PAH ist trotz der bereits verfügbaren Behandlungsoptionen nach wie vor eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und damit tödlich verlaufende Erkrankung, die für betroffene Patient:innen mit einem hohen Leidensdruck verbunden ist. Vor der Zulassung von Sotatercept standen mit ERA, PDE5i, einem sGC-Stimulator, PCA und IP-Rezeptor-Agonisten fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung, welche einen der folgenden drei Signalwege ansteuern: den Endothelin-Signalweg, den NO-Signalweg und den Prostazyklin-Signalweg. Die medikamentöse Ansteuerung der drei Signalwege ist seit mehr als zehn Jahren unverändert. Dabei ist allen bisher verfügbaren Wirkstoffklassen gemeinsam, dass ihre Wirkung primär vasodilatatorisch und somit symptomatisch ist, während nur eine begrenzte Wirkung auf den zugrundeliegenden Krankheitsprozess ausgeübt wird. PAH-Patient:innen können jeweils mit nur einem Präparat innerhalb eines Signalwegs behandelt werden.

Mit Sotatercept steht 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.

Es besteht nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, insbesondere nach Erschöpfung der Endothelin-, NO- und Prostazyklin-Signalwege. Gerade für Patient:innen der WHO-FK IV kommt in der Regel eine weitere Therapieeskalation mit den für weniger schwerwiegende PAH WHO-Funktionsklassen zugelassenen Therapieoptionen nicht mehr infrage. Der Wirkmechanismus von Sotatercept beruht auf der Hemmung des proliferationsfördernden Aktivin-Signalwegs und liegt damit außerhalb der mit den aktuell verfügbaren Arzneimitteln angesteuerten Signalwege. Sotatercept kann demnach zu jeder Hintergrundtherapie und zu jedem Zeitpunkt im Therapieverlauf hinzugefügt werden. Eine solche Anwendung ist durch klinische Daten umfassend untermauert. Selbst Patient:innen, die bereits eine maximal tolerierbare Therapie erhalten, profitieren von einer zusätzlichen Gabe von Sotatercept im Sinne einer Verbesserung der PAH-assoziierten Morbidität und einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Reduzierung des 1-Jahres-Mortalitätsrisikos. Damit unterscheidet sich Sotatercept grundlegend von dem zuletzt zugelassenen PAH-Arzneimittel Selexipag, dessen Anwendung auf jene Patient:innen beschränkt ist, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE5i unzureichend kontrolliert ist oder die für diese Therapien nicht infrage kommen.

Durch die Einführung von Sotatercept ist erstmals eine PAH-Therapie verfügbar, die eine Therapieeskalation für jene PAH-Patient:innen ermöglicht, die bereits eine parenterale PCA-Therapie erhalten und somit mit den bestehenden Therapieoptionen austherapiert sind. Für Patient:innen, die noch keine parenterale PCA erhalten, besteht mit Sotatercept zudem eine Therapieoption, die anstelle einer parenteralen PCA-Therapie eingesetzt werden kann. Da Sotatercept im Vergleich zu den parenteralen PCA-Analoga einfach anzuwenden ist (subkutane Injektion alle drei Wochen) und ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist, bedeutet die Vermeidung bzw. das Hinauszögern einer parenteralen PCA-Therapie einen bedeutsamen patientenrelevanten Nutzen für PAH-Patient:innen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	36-128
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Teilpopulation A: Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die noch eine Therapieescalation erhalten können	Kein Zusatznutzen belegt	36-128
		Teilpopulation B: Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die keine Therapieescalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können	Beträchtlicher Zusatznutzen	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<u>1. Jahr:</u> 169.927,16 € - 169.928,16 € <u>Folgejahre:</u> 172.388,02 € - 172.389,02 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Ambrisentan ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<u>1. Jahr:</u> 16.818,84 € - 17.605,91 € <u>Folgejahre:</u> 16.818,84 € - 17.530,83 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung	Kurzbezeichnung			
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Bosentan ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<u>1. Jahr:</u> 17.503,91 € <u>Folgejahre:</u> 17.536,83 €
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Macitentan ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	17.614,05 €
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Sildenafil ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	6.194,85 € ^a
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Tadalafil ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	4.555,81 € ^a
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Iloprost ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<u>1. Jahr:</u> 46.016,81 € - 67.055,21 € <u>Folgejahre:</u> 42.476,81 € - 63.515,21 €
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Epoprostenol ^d	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<u>1. Jahr:</u> 129.953,00 € - 205.084,60 € <u>Folgejahre:</u> 120.858,84 € - 195.990,44 €
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Treprostinil s.c. ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<u>1. Jahr:</u> 100.309,13 € - 181.238,75 € ^b <u>Folgejahre:</u> 100.309,13 € - 181.238,75 € ^b
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Treprostinil i.v. ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<u>1. Jahr:</u> 205.472,19 € - 402.985,44 € <u>Folgejahre:</u> 196.378,02 € - 393.891,27 €
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Selexipag ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<u>1. Jahr:</u> 33.213,54 € - 48.421,29 € <u>Folgejahre:</u> 32.588,56 € - 38.676,62 €
	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	Riociguat ^c	Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV	<u>1. Jahr:</u> 19.066,28 € - 19.521,11 € <u>Folgejahre:</u> 18.989,39 € - 19.509,77 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung	Kurzbezeichnung			
<p>a: Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die zweckmäßigste Packungsgröße herangezogen.</p> <p>b: Für Treprostinil s.c. fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Infusionspumpe inkl. Verbrauchsmaterial) an, deren Höhe nicht ermittelt werden konnte.</p> <p>c: Im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie</p> <p>d: Entweder als Therapieeskalation (Teilpopulation A) oder im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie (Teilpopulation B)</p> <p>FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; s.c.: subkutan; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. der Produktinformation von Winrevair® (Stand: Januar 2026) entnommen worden.

Anforderungen an die Diagnostik und an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Anforderung an die Infrastruktur

Keine

Anforderung an die Behandlung und Behandlungsdauer bzw. Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Empfohlene Initialdosis

Hämoglobinwerte (Hb-Werte) und die Thrombozytenzahl sollten vor der ersten Dosis bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Es ist kontraindiziert, die Behandlung zu beginnen, wenn die Thrombozytenzahl dauerhaft $< 50 \times 10^9/l$ beträgt (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die Behandlung wird mit einer Einzeldosis von 0,3 mg/kg (siehe Tabelle 1 der Fachinformation) initiiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,3 mg/kg

Gewichtsbereich des Patienten (kg)	Injektionsvolumen (ml)*	Set Typ
30,0 – 40,8	0,2	Set enthält 1 x 45-mg-Durchstechflasche
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	
157,5 – 174,1	1,0	Set enthält 1 x 60-mg-Durchstechflasche
174,2 – 180,0	1,1	

*Die Konzentration der rekonstituierten Lösung beträgt 50 mg/ml (siehe Abschnitt 6.6)

Empfohlene Zieldosis

Drei Wochen nach der Initial-Einzeldosis von 0,3 mg/kg sollte die Dosis nach Bestätigung eines akzeptablen Hb-Wertes und einer akzeptablen Thrombozytenzahl (siehe Abschnitt 4.2 „Dosisanpassungen aufgrund eines Hämoglobinanstiegs oder eines Abfalls der Thrombozytenzahl“) auf die empfohlene Zieldosis von 0,7 mg/kg erhöht werden. Die Behandlung ist mit 0,7 mg/kg alle 3 Wochen fortzusetzen, sofern keine Dosisanpassungen erforderlich sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,7 mg/kg

Gewichtsbereich des Patienten (kg)	Injektionsvolumen (ml)*	Set Typ
30,0 – 31,7	0,4	Set enthält 1 x 45-mg-Durchstechflasche
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	Set enthält 1 x 60-mg-Durchstechflasche
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Set enthält 2 x 45-mg- Durchstechflaschen
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	
139,0 – 146,0	2,0	Set enthält 2 x 60-mg- Durchstechflaschen
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 und höher	2,4	

*Die Konzentration der rekonstituierten Lösung beträgt 50 mg/ml (siehe Abschnitt 6.6)

Dosisanpassungen aufgrund eines Hämoglobinanstiegs oder eines Abfalls der Thrombozytenzahl

Der Hb-Wert und die Thrombozytenzahl sind während der ersten 5 Dosen oder länger, wenn die Werte instabil sind, zu überwachen. Danach sollten Hb-Wert und Thrombozytenzahl alle 3 bis 6 Monate überprüft und die Dosis bei Bedarf angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Die Behandlung ist um 3 Wochen zu verschieben (d. h. Verzögerung um eine Dosis), wenn eines der folgenden Ereignisse auftritt:

- Hb-Wert steigt um $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) gegenüber der vorherigen Dosis und liegt über der Obergrenze des Normalwertes (upper limit of normal, ULN).
- Hb-Wert steigt um $> 2,48$ mmol/l (4 g/dl) gegenüber dem Ausgangswert.
- Hb-Wert steigt um $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) über ULN.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Thrombozytenzahl fällt $< 50 \times 10^9/l$.

Vor Wiederaufnahme der Behandlung müssen der Hb-Wert und die Thrombozytenzahl erneut bestimmt werden.

Bei Behandlungsverzögerungen von > 9 Wochen sollte die Behandlung erneut mit 0,3 mg/kg begonnen und die Dosis nach Bestätigung akzeptabler Hb-Werte und Thrombozytenzahlen auf 0,7 mg/kg erhöht werden.

Bei Behandlungsverzögerungen von > 9 Wochen aufgrund von Thrombozytenzahlen, die konstant $< 50 \times 10^9/l$ liegen, muss der Arzt vor Wiederaufnahme der Behandlung eine erneute Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten vornehmen.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, ist sie so bald wie möglich nachzuholen. Wird die versäumte Dosis nicht innerhalb von 3 Tagen nach dem geplanten Termin angewendet, ist der Zeitplan anzupassen, um die 3-wöchigen Dosierungsintervalle einzuhalten.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Sotatercept bei PAH-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vor.

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Bei einer Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klassifikation A bis C) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Sotatercept wurde bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Winrevair bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Winrevair ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Es sollte vor der Anwendung rekonstituiert werden. Das rekonstituierte Arzneimittel ist eine klare bis opaleszierende und farblose bis leicht bräunlich-gelbe Lösung.

Winrevair sollte mittels einer subkutanen Injektion in den Bauch (mindestens 5 cm vom Nabel entfernt), Oberarm oder Oberschenkel angewendet werden. Es sollte nicht an Stellen injiziert werden, die vernarbt, empfindlich oder verletzt sind. Bei zwei aufeinanderfolgenden Injektionen sollte nicht dieselbe Injektionsstelle verwendet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Winrevair Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung ist für die Anwendung unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal bestimmt. Patienten und Pflegekräfte können das Arzneimittel anwenden, wenn dies für angemessen erachtet wird und wenn sie vom medizinischen Fachpersonal hinsichtlich der Rekonstitution, der Zubereitung, des Abmessens und der Injektion von Winrevair Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung geschult werden.

Das medizinische Fachpersonal sollte bei einem Folgebesuch zeitnah nach einer Schulung bestätigen, dass der Patient oder die Pflegekraft die Schritte korrekt durchführen kann. Das medizinische Fachpersonal sollte außerdem eine erneute Bestätigung der Anwendungstechnik des Patienten oder der Pflegekraft in Betracht ziehen, wenn die Dosis angepasst wird oder der Patient ein anderes Set benötigt, wenn der Patient eine Erythrozytose entwickelt (siehe Abschnitt 4.4) oder zu jedem anderen Zeitpunkt nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals.

Detaillierte Anweisungen zur ordnungsgemäßen Zubereitung und Anwendung von Winrevair finden Sie in Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation***Auswahl des passenden Produktsets***

Wenn das Gewicht eines Patienten die Verwendung von zwei 45-mg- oder zwei 60-mg-Durchstechflaschen erfordert, sollte ein 2-Durchstechflaschen-Set anstelle von zwei 1-Durchstechflaschen-Sets verwendet werden, um die Notwendigkeit mehrerer Injektionen zu vermeiden (siehe Abschnitt 6.5 der Fachinformation).

Anleitungen zur Rekonstitution und Anwendung

Winrevair Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung sollte vor der Verwendung rekonstituiert und je nach Gewicht des Patienten als einzelne Injektion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Eine detaillierte Schritt-für-Schritt-Anleitung zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels finden Sie in der separaten Gebrauchsanweisungsbroschüre, die dem Set beiliegt. Nachfolgend finden Sie einen Überblick der Rekonstitutions- und Anwendungsanleitungen.

Rekonstitution

- Entnehmen Sie das Set aus dem Kühlschrank und warten Sie 15 Minuten, damit die Fertigspritze(n) und das Arzneimittel vor der Zubereitung Raumtemperatur annehmen können.
- Überprüfen Sie die Durchstechflasche, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel das Verfallsdatum nicht überschritten hat. Das Pulver sollte weiß bis cremefarben sein und kann in Form eines unversehrten Pulverkuchens oder in Bruchstücken vorliegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche mit dem Pulver und wischen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab.
- Setzen Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf die Durchstechflasche.
- Untersuchen Sie die Fertigspritze visuell auf Schäden oder Unversehrtheit. Überprüfen Sie visuell das sterile Wasser in der Fertigspritze, um sicherzustellen, dass keine sichtbaren Partikel vorhanden sind.
- Brechen Sie die Schutzkappe der Fertigspritze ab und verbinden Sie die Spritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter.
- Injizieren Sie das gesamte sterile Wasser aus der verbundenen Fertigspritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
 - Die mit der 45-mg-Durchstechflasche gelieferte Fertigspritze enthält 1,0 ml steriles Wasser.
 - Die mit der 60-mg-Durchstechflasche gelieferte Fertigspritze enthält 1,3 ml steriles Wasser.
- Nach der Rekonstitution kann die 45-mg-Durchstechflasche höchstens eine Dosis von 0,9 ml des Arzneimittels liefern und die 60-mg-Durchstechflasche höchstens eine Dosis von 1,2 ml des Arzneimittels liefern. Die Endkonzentration nach der Rekonstitution ist 50 mg/ml.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Arzneimittel zu rekonstituieren. Bitte nicht schütteln oder kräftig bewegen.
- Lassen Sie die Durchstechflasche bis zu 3 Minuten stehen, damit sich mögliche Luftblasen auflösen.
- Überprüfen Sie visuell die rekonstituierte Lösung. Bei ausreichender Auflösung sollte die rekonstituierte Lösung klar bis opaleszierend und farblos bis leicht bräunlich-gelb sein und keine Klumpen oder Pulver aufweisen.
- Schrauben Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab und entsorgen Sie die entleerte Spritze.
- Wenn ein Set mit 2 Durchstechflaschen verschrieben wurde, wiederholen Sie die Schritte aus diesem Abschnitt zur Vorbereitung der zweiten Durchstechflasche.
- Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung so schnell wie möglich, jedoch nicht später als 4 Stunden nach der Rekonstitution.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Vorbereitung der Dosierspritze***

- Bevor Sie die Dosierspritze vorbereiten, überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung visuell. Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis opaleszierend und farblos bis leicht bräunlich-gelb sein und keine Klumpen oder Pulver aufweisen.
- Wischen Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit einem Alkoholtupfer ab.
- Entnehmen Sie die Dosierspritze aus ihrer Verpackung und setzen Sie die Spritze auf den Durchstechflaschen-Adapter.
- Drehen Sie die Spritze und die Durchstechflasche auf den Kopf und entnehmen Sie das entsprechende Volumen für die Injektion, basierend auf dem Gewicht des Patienten.
 - Wenn die Dosismenge die Verwendung von zwei Durchstechflaschen erfordert, entnehmen Sie den gesamten Inhalt der ersten Durchstechflasche und überführen Sie den gesamten Inhalt langsam in die zweite Durchstechflasche, um die Dosisgenauigkeit sicherzustellen.
 - Drehen Sie die Spritze und die Durchstechflasche auf den Kopf und entnehmen Sie die erforderliche Menge an Arzneimittel.
- Drücken Sie bei Bedarf den Kolben hinein, um überschüssiges Arzneimittel oder Luft aus der Spritze zu entfernen.
- Schrauben Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab und befestigen Sie die Kanüle an der Dosierspritze.

Anwendung

Winrevair ist als subkutane Einzelinjektion anzuwenden.

- Wählen Sie die Injektionsstelle am Bauch (mindestens 5 cm vom Nabel entfernt), Oberschenkel oder Oberarm und wischen Sie sie mit einem Alkoholtupfer ab. Wählen Sie für jede Injektion eine neue Stelle aus, die nicht vernarbt, empfindlich oder verletzt ist.
 - Bei der Anwendung durch den Patienten oder die Pflegekraft sind diese dahingehend zu instruieren, nur den Bauch oder den Oberschenkel als Einstichstelle zu verwenden (siehe „Gebrauchsanweisungsbroschüre“).
- Führen Sie eine subkutane Injektion durch.
- Entsorgen Sie die entleerte Spritze. Verwenden Sie die Spritze nicht erneut.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anweisungen zur Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel finden Sie in Abschnitt 4.4. der Fachinformation.

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

a) Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Erythrozytose

Erhöhungen der Hb-Werte wurden bei Patienten während der Behandlung mit Sotatercept beobachtet. Eine schwere Erythrozytose kann das Risiko für thromboembolische Ereignisse und ein Hyperviskositätssyndrom erhöhen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Erythrozytose, bei denen ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht. Der Hb-Wert ist vor jeder der ersten 5 Dosen oder länger, wenn die Werte instabil sind, und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Wenn ein Patient eine Erythrozytose entwickelt, sollte der Arzt eine Neubewertung der Anwendungstechnik des Patienten oder der Pflegekraft in Betracht ziehen.

Schwere Thrombozytopenie

Bei einigen Patienten, die Sotatercept anwendeten, wurde eine verringerte Thrombozytenzahl, einschließlich schwerer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$), beobachtet. Bei Patienten, die zusätzlich eine Prostazyklin-Infusion erhielten, wurde häufiger über Thrombozytopenie berichtet (21,5 % bis 24,5 %) als bei Patienten, die keine Prostazyklin-Infusion erhielten (0,0 % bis 3,1 %) (siehe Abschnitt 4.8). Eine schwere Thrombozytopenie kann das Risiko von Blutungsereignissen erhöhen. Die Thrombozytenzahl ist vor jeder der ersten 5 Dosen oder länger, wenn die Werte instabil sind, und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwerwiegende Blutungen

In klinischen Studien wurden bei 4,3 % bis 7,0 % der Patienten unter der Behandlung mit Sotatercept schwerwiegende Blutungen (einschließlich gastrointestinaler, intrakranieller Blutungen) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Einschränkung der klinischen Daten

In den klinischen Studien waren keine Teilnehmer eingeschlossen, deren PAH mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), portaler Hypertonie, Bilharziose oder pulmonaler venöser Verschlusskrankheit (PVOD) assoziiert war.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,20 mg Polysorbat 80 pro ml der rekonstituierten Lösung. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

b) Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen gemäß Abschnitt 4.6 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation:**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter wird ein Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis, wenn die Behandlung abgesetzt wird, eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Sotatercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Anstieg der Postimplantationsverluste, Verringerung des Körpergewichts des Fetus und eine Verzögerung bei der Ossifikation) (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von Winrevair während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sotatercept/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Behandlungsdosis unterbrochen werden.

Fertilität

Basierend auf Tierversuchen kann Sotatercept die weibliche und männliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

**Anforderung an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen gemäß Abschnitt 4.9
Überdosierung der Fachinformation*****Überdosierung***

Bei einer Phase-I-Studie mit gesunden Freiwilligen, kam es bei einem Teilnehmer, der Sotatercept in einer Dosierung von 1 mg/kg erhielt, zu einem Anstieg des Hb-Wertes in Verbindung mit symptomatischer Hypertonie; dies besserte sich mit Phlebotomie.

Im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit PAH müssen diese engmaschig auf Anstiege des Hb-Wertes und Blutdrucks überwacht und gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation). Sotatercept ist während der Hämodialyse nicht dialysierbar.

**Anforderung an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder
Lebensmitteln gemäß Abschnitt 4.3 und 4.5 der Fachinformation*****Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Fachinformation.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.