

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Sotatercept (Winrevair®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

Pulmonale Arterielle Hypertonie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 10 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 11 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 12 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 14 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 17 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 18 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 20 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 20 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 29 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 36 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 38 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 43 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 44 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 45 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 51 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 51 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 56 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 66 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 69 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 78 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 82 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 84 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 84 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 87 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 87 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 100 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 101 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 102 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 103 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 103 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 104 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 105 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 106 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.6 | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben | 107 |
| 3.6.1. | Referenzliste für Abschnitt 3.6 | 108 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: WHO-Funktionsklassen der PAH..... | 25 |
| Tabelle 3-2: Risikostratifizierung nach dem 3-Stufen-Modell | 26 |
| Tabelle 3-3: Risikostratifizierung nach dem 4-Stufen-Modell | 27 |
| Tabelle 3-4: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen | 37 |
| Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 39 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der in COMPERA registrierten Patient:innen mit symptomatischer PAH-WHO-FK I-IV seit dem Dokumentierungsstart am 01. Juli 2007 bis zum 01. Juli 2025 | 40 |
| Tabelle 3-7: Punktprävalenz erwachsener deutscher Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV (jeweils zum 31. Dezember des Jahres)..... | 41 |
| Tabelle 3-8: Erwachsene deutsche Patient:innen mit PAH (Transition innerhalb jedes unten aufgeführten Jahres in die WHO-FK III oder WHO-FK IV aus einer anderen WHO-FK) | 41 |
| Tabelle 3-9: Erwachsene deutsche Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 42 |
| Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 44 |
| Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 52 |
| Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 56 |
| Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 66 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 69 |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 75 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 76 |
| Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 79 |
| Tabelle 3-18: Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,3 mg/kg..... | 88 |
| Tabelle 3-19: Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,7 mg/kg..... | 89 |
| Tabelle 3-20: Nebenwirkungen..... | 97 |
| Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind..... | 105 |

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet..... 108

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Evidenz-basierter Algorithmus zur Therapie der PAH für Patient:innen mit idiopathischer, hereditärer, Medikamenten-assoziiertes und durch Bindegewebserkrankungen bedingter PAH | 32 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 6MWD | 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke) |
| Abs. | Absatz |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ARMM | Additional Risk Minimisation Measure |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BMPRII | Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II (knochenmorphogenetischer Proteinrezeptor Typ II) |
| BNP | Brain Natriuretic Peptide |
| cGMP | Cyclic Guanosine Monophosphate (zyklisches Guanosinmonophosphat) |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel) |
| CI | Cardiac Index (Herzindex) |
| cMRT | Cardiac Magnetic Resonance Imaging (Kardiale Magnetresonanztomografie) |
| COMPERA | Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) |
| CTD | Connective Tissue Diseases |
| CTEPH | Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie |
| CTIS | Clinical Trials Information System |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| eGFR | Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ERA | Endothelin-Rezeptor-Antagonist |
| ERS | European Respiratory Society |
| ESC | European Society of Cardiology |
| EU | Europäische Union |
| EU-Dossier | Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen |

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------------------------|---|
| | 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. |
| EURD | Liste der in der Union festgelegten Stichtage |
| FK | Funktionsklasse |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| 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 |
| Hb-Wert | Hämoglobin-Wert |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| i. e. | Id est |
| I/H/D | idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension (idiopathische, hereditäre oder medikamentenassoziierte pulmonale arterielle Hypertonie) |
| IP-Rezeptor | Prostazyklin-Rezeptor |
| IU | International Unit |
| i.v. | Intravenös |
| KG | Körpergewicht |
| LPFV | Last Patient First Visit |
| LPI | Last Patient In |
| mPAP | Mean Pulmonary Artery Pressure (mittlerer pulmonal-arterieller Druck) |
| NCT-Nummer | National Clinical Trial-Nummer |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| NT-proBNP | N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide |

| Abkürzung | Bedeutung |
|----------------------|---|
| PAH | Pulmonale arterielle Hypertonie |
| PAWP | Pulmonary Arterial Wedge Pressure (pulmonal-arterieller Verschlussdruck) |
| PCA | Prostazyklin-Analoga |
| PCH | Pulmonary Capillary Hemangiomas (pulmonale kapilläre Hämangiomatose) |
| PDE5i | Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor |
| peak VO ₂ | Höchster Wert der maximalen Sauerstoffaufnahme |
| PH | Pulmonale Hypertonie |
| PRA | Prostazyklin-Rezeptor-Agonist |
| PRAC | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee |
| PSUR | Periodic Safety Update Reports |
| PVOD | Pulmonary Veno-Occlusive Disease (pulmonale veno-okklusive Erkrankung) |
| PVR | Pulmonary Vascular Resistance (pulmonal-vaskulärer Widerstand) |
| RA | Right Atrium (rechter Vorhof) |
| RAP | Right Atrial Pressure (rechter Vorhofdruck) |
| RMP | Risikomanagement-Plan |
| RVEF | Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion |
| RVESVI | Rechtsventrikulärer Endsystolischer Volumenindex |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| sGC | Soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase) |
| sPAP | Systolic Pulmonary Arterial Pressure (systolischer Pulmonalarteriendruck) |
| SVI | Schlagvolumenindex |
| SvO ₂ | Mixed Venous Oxygen Saturation (gemischt-venöse Sauerstoffsättigung) |
| s.c. | Subkutan |
| TAPSE | Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Upper Limit of Normal (obere Normgrenze) |
| VerfO | Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses |
| VE/VCO ₂ | Atemäquivalent für CO ₂ |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---------------------------|---|
| VerfO | Verfahrensordnung |
| 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) |
| WU | Wood Unit |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Winrevair[®] (Sotatercept) wurde mit der Zulassung vom 19. Januar 2026 um „in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-Funktionsklasse IV“ erweitert, und der Zusatz „zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ wurde gestrichen (1).

Winrevair[®] (Sotatercept) wurde am 22. August 2024 von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zugelassen. Das zugelassene

Anwendungsgebiet war: „Winrevair ist, in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH, für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit angezeigt“. Bei der PAH handelt es sich um eine seltene Erkrankung, weshalb Sotatercept von der Europäischen Kommission der Orphan-Status für die Behandlung der PAH erteilt wurde (2).

Für das Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit PAH der von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) festgelegten Funktionsklasse (WHO-FK) IV legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Epoprostenol in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA, i. e. Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5i, i. e. Sildenafil, Tadalafil) fest (3).

Der vom G-BA festgelegten zVT wird zum Teil gefolgt. Aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos der Patient:innen wird, entsprechend den gültigen medizinischen Leitlinien für die Behandlung der PAH (4) sowie auf Basis der Aussagen von Vertretern der Fachgesellschaften (5), eine individualisierte PAH-Therapie gesehen. Die Patient:innen mit PAH erhalten häufig bereits vor Übertritt in die WHO-FK IV, gemäß der Risikostratifizierung nach dem 4-Stufen-Modell, eine patientenindividuelle Therapie unter Ausschöpfung aller in den Leitlinien genannten Wirkstoffklassen. Es ist davon auszugehen, dass die Patient:innen, wenn sie in die WHO-FK IV übergehen, zulassungskonform eine Kombinationstherapie erhalten, die, unter Berücksichtigung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses, aus einer Auswahl der folgenden Therapieoptionen besteht:

- ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan),
- PDE5i (Sildenafil, Tadalafil),
- Prostazyklin-Analoga (PCA, i. e. Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol),
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag),
- Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (soluble Guanylate Cyclase, sGC, i. e. Riociguat).

Dies deckt sich mit der vom G-BA vergebenen zVT für Patient:innen mit PAH der WHO-FK II bis III (6).

Zur adäquaten Abbildung einer eventuell noch möglichen Therapieeskalation ist von zwei Teilpopulationen auszugehen:

Teilpopulation A: Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die noch eine Therapieeskalation 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 Therapieeskalation 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).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.3).

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

- Epoprostenol in Kombination mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und PDE5i (Sildenafil, Tadalafil) (3)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 Patienten 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 (7). MSD teilt diese Einschätzung nicht.

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.

Aus der Niederschrift geht weiter hervor, dass die Fortführung von bereits für weniger schwerwiegende PAH-WHO-Funktionsklassen zugelassene Therapieoptionen ermöglicht werden soll bzw. ausdrücklich befürwortet wird (7). Dies kann daher auch den bereits vorherigen Einsatz eines 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 SGB V die Anerkennung sämtlicher zugelassener PAH-Therapie inklusive einer 3-fachen Kombinationstherapie als zVT für Patienten mit PAH der WHO-FK IV (8). 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 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 sGC-Stimulator 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 (6). Es ist somit nicht nachvollziehbar, warum PAH-Patient:innen mit WHO-FK II bis III eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl aller verfügbaren Behandlungsoptionen erhalten können, während die zVT für die schwerer erkrankten PAH-Patient:innen mit WHO-FK IV ausschließlich Epoprostenol berücksichtigt; eine stark limitierte Teilmenge der verfügbaren Therapieoptionen.

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

Teilpopulation A: Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die noch eine Therapieeskalation 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 Therapieeskalation 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).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vom G-BA einheitlich für alle PAH-Patienten der WHO-FK IV festgelegte zVT ist Epoprostenol in Kombination mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und PDE5i (Sildenafil, Tadalafil). Diese kommt jedoch nur für einen Teil der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage, die noch eine Therapieescalation erhalten können.

Patient:innen mit PAH erhalten häufig, gemäß der Risikostratifizierung nach dem 4-Stufen-Modell, bereits vor Übertritt in die WHO-FK IV eine patientenindividuelle Therapie unter Ausschöpfung aller in der European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS)-Leitlinie genannten Wirkstoffklassen. Dies entspricht auch der vom G-BA vergebenen zVT für PAH-Patient:innen der WHO-FK II bis III, die alle zugelassenen Wirkstoffe gleichermaßen umfasst (6). Entsprechend der gültigen ESC/ERS- Leitlinie ist in Abhängigkeit des Zustandes der Patient:innen gegebenenfalls ein Therapiewechsel zwischen oder die Hinzunahme einer weiteren Wirkstoffklasse anzudenken. Ein Absetzen einer Therapie ist jedoch nicht vorgesehen (9). Medizinische Fachexperten weisen darauf hin, dass das ersatzlose Absetzen eines Wirkstoffes „in der Regel mit einer sofort folgenden Verschlechterung des Patienten einhergeht“ (vgl. Seite 8 des Wortprotokolls der mündlichen Anhörung zu Sotatercept für PAH der WHO-FK II bis III (10)).

Limitierende Faktoren für eine maximal intensivierte PAH-Therapie sind vor allem Verträglichkeit und Kontraindikationen, weshalb nicht alle Patient:innen eine Dreifachtherapie erhalten können (11). Patient:innen, die aufgrund der Krankheitsprogression in den WHO-FK II und III zulassungskonform und dem medizinischen Standard entsprechend von einem PDE5i (Sildenafil, Tadalafil) auf einen sGC-Stimulator (Riociguat) umgestellt wurden, werden im Falle einer Progression in die WHO-FK IV nicht zurück auf die patientenindividuell nachweislich ungeeignete Therapie umgestellt. Die patientenindividuelle Hintergrundtherapie beinhaltet zu diesem Zeitpunkt häufig ein intravenöses oder subkutanes PCA, so dass für diese Patient:innen eine weitere Therapieescalation mit Epoprostenol in der Regel nicht mehr infrage kommt (6) bzw. Epoprostenol bereits Bestandteil der PAH-Hintergrundtherapie ist. Des Weiteren lehnen einige Patient:innen aufgrund der komplexen und einschränkenden

intravenösen Darreichungsform eine Therapie mit Epoprostenol grundsätzlich ab (vgl. Seite 8 des Wortprotokolls der mündlichen Anhörung (10)).

Es ist davon auszugehen, dass Patient:innen bei Progression in die WHO-FK IV eine individualisierte Therapie unter Auswahl folgender Wirkstoffklassen erhalten:

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

Nach § 6 Abs. 2 Satz 1 AM-NutzenV muss die zVT im maßgeblichen Anwendungsgebiet im Regelfall zugelassen sein (12). Das Bundessozialgericht hat dies im Urteil vom 22. Februar 2023 (B 3 14/21 R – Regadenoson) präzisiert (13). Ausnahmsweise kann unter bestimmten Voraussetzungen auch ein Off-Label-Use als zVT bestimmt werden (§ 6 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV) (12). Im vorliegenden Fall des Übergangs einer Patientin/eines Patienten von einem Krankheitsstadium in das nächst schwerere Krankheitsstadium ist relevant, in welchem Krankheitsstadium die Therapie initiiert wurde. Aus Sicht von MSD stellt die Fortführung der für PAH in der WHO-FK II bis III zugelassenen und dem medizinischen Standard entsprechenden eingeleiteten Therapie bei Progression in die WHO-FK IV keinen Off-Label-Use dar, sondern die dem medizinischen Standard entsprechende zVT im Anwendungsgebiet. Eine zulassungskonforme Therapie wird nicht dadurch Off-Label, dass die Krankheit fortschreitet und sich der Behandlungserfolg in einer Verlangsamung der Krankheitsprogression zeigt. Eine explizite Zulassung für die PAH der WHO-FK IV ist nur bei Therapieinitiierung bzw. -eskalation erforderlich. Die von MSD vorgeschlagene zVT entspricht somit den Vorgaben des § 6 Abs. 2 Satz 1 AM-NutzenV (12) und der Versorgungspraxis.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Sotatercept entnommen (1). Die Benennung und Begründung der zVT erfolgten anhand der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs vom 17. Juni 2025 (Beratungsanforderung: 2025-B-098) (3), der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs vom 01. Dezember 2025 (Beratungsanforderung: 2025-B-262) (7), der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie aus dem Jahr 2022 (9) und den Tragenden Gründen zum Beschluss Sotatercept für die Behandlung von Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III (2024-09-15-D-1104) (6).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation Winrevair® (Sotatercept) 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Januar. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). EU/3/20/2369: Orphan designation for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2369>. [Zugriff am: 30.09.2025]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-098. Sotatercept zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patient:innen mit WHO-FK IV. 2025.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2022;61(1).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2023-B-098 Sotatercept. Stand: Juni 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Sotatercept (Pulmonale arterielle Hypertonie). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11277/2025-03-06_AM-RL-XII-XIIa_Sotatercept_D-1104_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.09.2025]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-262. Sotatercept zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patient:innen mit WHO-FK IV. 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2023-B-262 Sotatercept. Stand: Oktober 2025.
9. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (Version 2022). ESC Pocket Guidelines. Pulmonale Hypertonie, Version 2022. Börm

- Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. Kurzfassung der "2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension" (European Heart Journal; 2022 — doi: 10.1093/eurheartj/ehac237; European Respiratory Journal; 2022 — doi: 10.1183/13993003.00879-2022). 2022.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Wirkstoff Sotatercept (D-1104). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 27. Januar 2025. Stenografisches Wortprotokoll. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1125/2025-01-27_Wortprotokoll_Sotatercept_D-1104.pdf. [Zugriff am: 27.10.2025]
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-349 Sotatercept. Stand: März 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7959/2024-09-15_Informationen-zVT_Sotatercept_D-1104.pdf. [Zugriff am: 27.10.2025]
 12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 6 Zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_6.html. [Zugriff am: 30.09.2025]
 13. Bundessozialgericht. Urteil vom 22.02.2023, B 3 KR 14/21 R zum Wirkstoff Regadenoson (Rapiscan®). 2023. Verfügbar unter: https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2023/2023_02_22_B_03_KR_14_21_R.html. [Zugriff am: 30.09.2025]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH)

Die pulmonale Hypertonie (PH) umfasst eine heterogene Gruppe schwerer Erkrankungen, die durch Umbauprozesse im pulmonalen Gefäßsystem und einem daraus resultierenden Anstieg des Blutdrucks in den Pulmonalarterien charakterisiert sind. Infolge der Druckerhöhung im Lungenkreislauf nimmt die Rechtsherzbelastung zu, was zur Rechtsherzinsuffizienz und letztlich zum Tod führen kann (1, 2).

Entscheidend für die Definition der PH ist ein erhöhter mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mean Pulmonary Artery Pressure, mPAP) von ≥ 20 mmHg in Ruhe, welcher invasiv im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen wird.

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterscheidet fünf Gruppen der PH, basierend auf Ursachen und dem zugrunde liegenden Pathomechanismus (3, 4):

- WHO-Gruppe 1: Pulmonale arterielle Hypertonie
- WHO-Gruppe 2: PH assoziiert mit einer Linksherzerkrankung
- WHO-Gruppe 3: PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
- WHO-Gruppe 4: PH assoziiert mit Obstruktionen der Lungenarterien
- WHO-Gruppe 5: PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

PH ist ein großes globales Gesundheitsproblem, wobei alle Altersgruppen betroffen sind. Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz der PH in der Weltbevölkerung bei rund 1 % – in der Altersgruppe der über 65-Jährigen ist sie aufgrund der Zunahme von kardialen und pulmonalen Grunderkrankungen deutlich höher. Die häufigsten Fälle einer PH treten im Zusammenhang

mit Linksherzerkrankungen (WHO-Gruppe 2, vorwiegend bei Herzinsuffizienz), gefolgt von Lungenerkrankungen [WHO-Gruppe 3, häufig bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)] auf (3, 5).

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

Die PAH (WHO-Gruppe 1) ist eine seltene Form der PH, die infolge verschiedener Grunderkrankungen entstehen kann, in den meisten Fällen jedoch ohne bekannte Ursache (idiopathisch) auftritt (6). Nach Angaben des Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA), einem europäischen PH-Register, betrug die Inzidenz der PAH in Deutschland im Jahr 2014 3,9 pro eine Million Erwachsener, die Prävalenz lag bei 25,9 pro eine Million Erwachsener. Obwohl die PAH ursprünglich als eine Erkrankung galt, die vorwiegend junge Personen betrifft, lag der Altersdurchschnitt in Deutschland zum Zeitpunkt der Diagnose zuletzt bei 64 Jahren (7).

Gemäß der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie werden folgende Formen der PAH unterschieden (3):

- Idiopathische PAH
 - Non-Responder auf Vasoreagibilitätstest
 - Akute Responder auf Vasoreagibilitätstest
- Hereditäre PAH
- Medikament- oder Toxin-induzierte PAH
- PAH assoziiert mit:
 - Bindegewebserkrankungen
 - Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion
 - Pfortaderhochdruck
 - Angeborenen Herzfehlern
 - Schistosomiasis
- PAH mit offensichtlichen Hinweisen auf eine pulmonalvenöse/kapilläre Beteiligung [pulmonale veno-okklusive Erkrankung (Pulmonary Veno-Occlusive Disease, PVOD); pulmonale kapilläre Hämangiomatose (Pulmonary Capillary Hemangiomatosis, PCH)]
- Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

Auswertungen von PAH-Registern zufolge ist die idiopathische PAH mit rund 50-60 % der Fälle der häufigste PAH-Subtyp, gefolgt von PAH in Verbindung mit Bindegewebserkrankungen, angeborenen Herzfehlern und Pfortaderhochdruck (3).

Die PAH zählt zu den präkapillären Formen der PH, da die Umbauprozesse, die der Erkrankung zugrunde liegen, vor allem die präkapillären Lungengefäße betreffen. Zur Abgrenzung von postkapillären Formen der PH erfordert die Diagnose der PAH neben einem mPAP von ≥ 20 mmHg einen pulmonal-arteriellen Verschlussdruck (Pulmonary Arterial Wedge Pressure, PAWP) von ≤ 15 mmHg sowie einen pulmonal-vaskulären Widerstand (Pulmonary Vascular Resistance, PVR) von ≥ 2 Wood-Einheiten (Wood Unit, WU). Zusätzlich müssen andere Ursachen einer präkapillären PH, wie beispielsweise eine Lungenerkrankung oder eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), ausgeschlossen werden (3).

Die hämodynamischen Kriterien zur Definition einer PAH wurden zuletzt auf dem 6. World Symposium on Pulmonary Hypertension im Jahr 2018 angepasst. So wurde der Grenzwert für den mPAP von 25 mmHg auf 20 mmHg herabgesetzt. Diese Änderung wurde auch in die aktuellen Leitlinien aufgenommen (3). Bisher liegen jedoch keine Daten zur Wirksamkeit der für die PAH zugelassenen Arzneimittel bei Patient:innen mit einem mPAP < 25 mmHg vor. Für diese Patient:innen ist die Wirksamkeit einer medikamentösen PAH-Therapie daher nicht erwiesen (3).

Pathophysiologie der PAH

Die Entstehung der PAH 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 (8-10).

Neben den strukturellen Umbauprozessen spielt die Dysfunktionalität des pulmonalen Endothels eine zentrale Rolle in der Pathogenese der PAH. Die endotheliale Dysfunktion ist durch ein Ungleichgewicht zwischen gefäßerweiternden und -verengenden Signalwegen gekennzeichnet und hat eine verstärkte Vasokonstriktion zur Folge. Zusätzlich begünstigen inflammatorische Prozesse den fortschreitenden Gefäßumbau. So wurden beispielsweise Immuzellinfiltrate im Bereich der Gefäßläsionen sowie erhöhte Konzentrationen an zirkulierenden Zytokinen bei PAH-Patient:innen beobachtet (1, 8).

Die Ursachen für die pathologischen Veränderungen der Lungengefäße sind multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Unter anderem stehen genetische Faktoren in Zusammenhang mit der PAH-Entstehung, insbesondere Mutationen im knochenmorphogenetischen Proteinrezeptor Typ II (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II, BMPRII)-Gen, welche für bis zu 75 % der familiären PAH-Fälle und 25 % der Fälle von vermeintlich idiopathischer PAH verantwortlich sind. Zudem fördern Autoimmunerkrankungen, wie die systemische Sklerose und auch manche Infektionen, beispielweise mit dem HIV, vaskuläre Umbauprozesse und dadurch die Entstehung einer PAH (5, 11). Dabei sind Autoimmunerkrankungen mit rund 25 %

eine häufige Ursache der PAH, während die HIV-assoziierte PAH in Deutschland äußerst selten auftritt (7). Die Einnahme bestimmter Arzneimittel, darunter Appetitzügler und Methamphetamine, steht Studien zufolge ebenfalls mit der Entwicklung einer PAH in Verbindung (3). Die meisten Fälle (ca. 50-60 %) der PAH sind jedoch idiopathisch, das heißt sie entstehen ohne erkennbare Ursache (3).

Symptomatik der PAH

Das klinische Bild der PAH ist zunächst unspezifisch und entwickelt sich schleichend. Viele Patient:innen haben zu Beginn der Erkrankung keine typischen Anzeichen, was die Diagnose oft verzögert. Mit Fortschreiten der Erkrankung können die Symptome dann hauptsächlich auf die fortschreitende rechtsventrikuläre Dysfunktion zurückgeführt werden. Das Kardinalsymptom der PAH ist – wie bei allen Formen der PH – eine progrediente Belastungsdyspnoe, die im Laufe der Erkrankung bei zunehmend geringerer körperlicher Anstrengung auftritt. Zu den frühen Anzeichen einer PAH zählen außerdem rasche Ermüdung und Erschöpfung. Im Verlauf der Erkrankung kommen weitere Symptome hinzu, wie beispielsweise Atemnot beim Bücken (Bendopnoe), Palpitationen, periphere Ödeme und damit verbundene Gewichtszunahme, Hämoptysen, sowie Präsynkopen und Synkopen, welche im fortgeschrittenen Stadium bereits bei geringfügiger Anstrengung auftreten können. Neben den körperlichen Manifestationen der PAH sind zudem Symptome von Depressionen und Angstzuständen bei den betroffenen Patient:innen weit verbreitet.

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik vergehen oft mehrere Jahre, bis die Diagnose einer PAH gesichert ist (3, 12, 13).

Diagnose der PAH

Besteht aufgrund der Symptomatik bzw. Anamnese ein Verdacht auf eine PH, wird gemäß den aktuellen Leitlinien zunächst eine echokardiografische Untersuchung empfohlen. Diese dient der Abklärung einer Rechtsherzbelastung, welche einen indirekten Hinweis auf das Vorliegen einer PH liefert. Stützt der echokardiografische Befund den Verdacht auf eine PH, sind weitere Untersuchungen wie Röntgen und Computertomografie des Thorax sowie Lungenfunktionstests erforderlich, um eine PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen (WHO-Gruppe 2) oder Lungenerkrankungen (WHO-Gruppe 3) zu diagnostizieren. Bei fehlendem Hinweis auf eine Linksherz- oder Lungenerkrankung ist eine Lungenzintigrafie zur Differentialdiagnose einer CTEPH (WHO-Gruppe 4) indiziert. Ist der Befund unauffällig und eine CTEPH somit ausgeschlossen, sollte eine PAH vermutet werden, insbesondere wenn zusätzlich Grunderkrankungen oder Risikofaktoren vorliegen, die bekanntermaßen mit einer PAH assoziiert sind, wie z. B. eine positive Familienanamnese, Bindegewebserkrankungen, eine HIV-Infektion, oder die Einnahme bestimmter Arzneimittel (3, 14).

Die Diagnosesicherung der PAH erfolgt mittels invasiver Rechtsherzkatheteruntersuchung, welche auch Aufschluss über den Schweregrad der Erkrankung gibt. Im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung wird zudem eine Vasoreagibilitätstestung mit inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) oder Iloprost empfohlen, um Patient:innen zu identifizieren, die von

einer Therapie mit hochdosierten Kalziumantagonisten profitieren könnten (3, 14). Dies betrifft jedoch weniger als 10 % der PAH-Patient:innen (3, 14).

Schweregrad und Risikostratifizierung der PAH

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 (3, 14).

Studien zur Risikostratifizierung zeigten, dass die WHO-FK, die 6-Minuten-Gehstrecke (6-minutes-walking-distance, 6MWD), sowie die Serumkonzentration des Hormons Brain Natriuretic Peptide (BNP) bzw. dessen Vorstufe, das sogenannte N-terminale pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), zu den aussagekräftigsten prognostischen Prädiktoren zählen (3, 14-17). Eine regelmäßige Bewertung dieser Parameter ist entsprechend der aktuellen Leitlinien bei Diagnosestellung und anschließend alle drei bis sechs Monate empfohlen, sowie im Falle einer klinischen Verschlechterung (3).

WHO-Funktionsklasse

Der funktionelle Schweregrad der PAH wird nach Maßgabe der WHO in vier Klassen eingeteilt, basierend auf der Belastungstoleranz der Patient:innen (Tabelle 3-1). Die ist ein Indikator für das Fortschreiten der Erkrankung (3, 18-20).

Eine regelmäßige klinische Evaluation des Zustands der Patient:innen liefert wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich der Krankheitsprogression. Dabei ist eine Verbesserung, wie auch Verschlechterung der klinischen, hämodynamischen und Labor-Parameter von Arztbesuch zu Arztbesuch möglich. Die Verschlechterung der WHO-FK gilt als eines der alarmierendsten Anzeichen für das Fortschreiten der Krankheit, das regelhaft weitere Untersuchungen nach sich zieht. Die Prognose verschlechtert sich und damit ist – falls möglich – die Anpassung oder Therapieeskalation der medikamentösen PAH-Therapie zu veranlassen.

Tabelle 3-1: WHO-Funktionsklassen der PAH

| WHO-FK | Definition |
|--|---|
| WHO-FK I | Patient:innen mit PH ohne eingeschränkte körperliche Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope. |
| WHO-FK II | Patient:innen mit PH mit geringfügiger Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope. |
| WHO-FK III | Patient:innen mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale körperliche Aktivität führt zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope. |
| WHO-FK IV | Patient:innen mit PH, die keinerlei körperliche Aktivität ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Erschöpfung können bereits in Ruhe vorhanden sein. Die Beschwerden nehmen bei jeglicher körperlichen Aktivität zu. |
| FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; PH: Pulmonale Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Quelle: (3) | |

Die PAH in der WHO-FK IV stellt die schwerste Form der Erkrankung mit der größten krankheitsbedingten Belastung dar. Die Patient:innen mit PAH in der WHO-FK IV sind nicht mehr in der Lage, auch leichte körperliche Tätigkeiten ohne Beschwerden auszuüben und zeigen häufig Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Symptome wie Dyspnoe und Müdigkeit können bereits in Ruhe auftreten und verschlimmern sich bei körperlicher Aktivität (3, 14).

Risikostratifizierung

Gemäß der aktuellen ESC/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 BNP/NT-proBNP-Konzentration und der Hämodynamik – miteinbezieht (3). Die Kriterien zur Risikobeurteilung nach dem 3-Stufen-Modell sowie die geschätzte 1-Jahres-Mortalität der jeweiligen Risikogruppe sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Risikostratifizierung nach dem 3-Stufen-Modell

| Prognoseparameter (Geschätzte 1-Jahres-Mortalität) | Niedriges Risiko (< 5 %) | Intermediäres Risiko (5-20 %) | Hohes Risiko (> 20 %) |
|---|--|---|---|
| Zeichen einer Rechts- herzinsuffizienz | Nicht vorliegend | Nicht vorliegend | Vorliegend |
| Progression der Beschwerden | Nein | Langsam | Schnell |
| Synkopen | Nein | Gelegentliche Synkopen ^a | Wiederholte Synkopen ^b |
| WHO-FK | I, II | III | IV |
| 6-Minuten- Gehstrecke | > 440 m | 165-440 m | < 165 m |
| Spiroergometrie | Peak VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % des Sollwerts) VE/VCO ₂ slope < 36 ng/l | Peak VO ₂ 11-15 ml/min/ kg (35-65 % des Soll- werts) VE/VCO ₂ slope 36-44 ng/l | Peak VO ₂ < 11 ml/min/ kg (< 35 % des Soll- werts) VE/VCO ₂ slope > 44 ng/l |
| BNP/NT-proBNP | BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l | BNP < 50-800 ng/l NT-proBNP < 300-1.100 ng/l | BNP > 800 ng/l NT-proBNP > 1.100 ng/l |
| Echokardiografie | RA-Fläche < 18 cm ² TAPSE/sPAP > 0,32 mm/mmHg Kein Perikarderguss | RA-Fläche 18-26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19-0,32 mm/mmHg Kleiner Perikarderguss | RA-Fläche > 26 cm ² TAPSE/sPAP < 0,19 mm/mmHg Mäßiger bis großer Perikarderguss |
| cMRT | RVEF > 54 % SVI > 40 ml/m ² RVESVI < 42 ml/m ² | RVEF 37-54 % SVI 26-40 ml/m ² RVESVI < 42-54 ml/m ² | RVEF < 37 % SVI < 26 ml/m ² RVESVI > 54 ml/m ² |
| Hämodynamik | RAP < 8 mmHG CI ≥ 2,5 l/min/m ² SVI > 38 ml/m ² SvO ₂ > 65 % | RAP 8-14 mmHG CI 2,0-2,4 l/min/m ² SVI 31-38 ml/m ² SvO ₂ 60-65 % | RAP > 14 mmHG CI < 2,0 l/min/m ² SVI < 31 ml/m ² SvO ₂ < 60 % |
| <p>a: Gelegentliche Synkope bei starker Belastung oder gelegentliche orthostatische Synkope bei stabilen Patient:innen</p> <p>b: Wiederholte Synkopen auch bei geringer oder normaler körperlicher Aktivität</p> <p>BNP: Brain Natriuretic Peptide; CI: Cardiac Index (Herzindex); cMRT: Kardiale Magnetresonanztomografie; FK: Funktionsklasse; NT-proBNP: N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide; peak VO₂: höchster Wert der maximalen Sauerstoffaufnahme; RA: Right Atrium (rechter Vorhof); RAP: Right Atrial Pressure (rechter Vorhofdruck); sPAP: Systolic Pulmonary Arterial Pressure (systolischer Pulmonalarteriendruck); SvO₂: Mixed Venous Oxygen Saturation (gemischt-venöse Sauerstoffsättigung); RAP: Right Atrial Pressure; RVESVI: Rechtsventrikulärer Endsystolischer Volumenindex; RVEF: Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; SVI: Schlagvolumenindex; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; VE/VCO₂: Atemäquivalent für CO₂; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p> <p>Quelle: (3)</p> | | | |

Zur Verlaufskontrolle wird die Verwendung des differenzierteren 4-Stufen-Modells (niedriges, intermediär-niedriges, intermediär-hohes und hohes Risiko) empfohlen, basierend auf der WHO-FK, der 6MWD sowie der BNP/NT-proBNP-Konzentration (Tabelle 3-3). 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 (3).

Das 4-Stufen-Modell zur Risikostratifizierung wurde in zwei PAH-Registerstudien evaluiert. Die beobachteten 1-Jahres-Sterblichkeitsraten lagen bei 0-3 %, 2-7 %, 9-19 % und > 20 % in den vier Risikogruppen (3, 21, 22).

Tabelle 3-3: Risikostratifizierung nach dem 4-Stufen-Modell

| Prognoseparameter | Niedriges Risiko | Intermediär-niedriges Risiko | Intermediär-hohes Risiko | Hohes Risiko |
|---|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Punkte ^a | 1 | 2 | 3 | 4 |
| WHO-FK | I, II ^b | - | III | IV |
| 6-Minuten-Gehstrecke | > 440 m | 320-440 m | 165-319 m | < 165 m |
| BNP bzw. NT-proBNP | < 50 ng/l bzw. < 300 ng/l | 50-199 ng/l bzw. 300-649 ng/l | 200-800 ng/l bzw. 650-1.100 ng/l | > 800 ng/l bzw. > 1.100 ng/l |
| <p>a: Zur Risikoberechnung wird die Summe aller zugewiesener Punkte durch die Anzahl der Parameter dividiert und auf die nächste ganze Zahl gerundet.</p> <p>b: Die WHO-FK I und II werden jeweils mit einem Punkt bewertet, da beide mit einem guten Langzeitüberleben assoziiert sind.</p> <p>BNP: Brain Natriuretic Peptide; FK: Funktionsklasse; NT-proBNP: N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p> <p>Quelle: (3)</p> | | | | |

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 Risiko bedeuten. Nach dem ESC/ERS-4-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 alleinstehend an Bedeutung,

Das Gesamtüberleben von Patient:innen, die unter Therapie einen Niedrigrisikostatus erreichen, ist deutlich günstiger im Vergleich zu jenen mit einem intermediären oder hohen Risikostatus (15, 21, 23). So zeigten beispielsweise Daten aus dem COMPERA-Register, dass Patient:innen, die bei Erstdiagnose ein intermediär-niedriges Risiko aufwiesen und sich bei der Nachuntersuchung auf ein intermediär-hohes Risiko verschlechterten, ein um 60,3 % höheres Sterberisiko hatten als Patient:innen, die ihren intermediär-niedrigen Risikostatus

aufrechterhalten konnten. Umgekehrt ging die Verbesserung des intermediär-niedrigen Risikostatus auf einen niedrigen Risikostatus gemäß des 4-Stufen-Modells mit einer Reduktion des Sterberisikos um 35,5 % einher (21). Das Erreichen und der Erhalt eines Niedrigrisikoprofils sind daher zentrale Ziele bei der Behandlung von PAH-Patient:innen (3).

Prognose der PAH

Trotz therapeutischer Fortschritte in den letzten Jahrzehnten ist die PAH eine lebenszeitverkürzende und somit letztlich tödlich verlaufende Erkrankung geblieben, für die bisher keine kurative Behandlung zur Verfügung steht (11, 16). Durch verfügbare Therapien kann die Symptomatik behandelt und der Progress der Erkrankung zumindest in Teilen verzögert werden. Ohne kausale Therapien schreitet die PAH jedoch weiter fort, wodurch sich die individuelle Prognose der Patient:innen zunehmend verschlechtert.

Die individuelle Prognose von PAH-Patient:innen wird durch verschiedene Faktoren, darunter Alter, Geschlecht, Hintergrundtherapie, PAH-Subtyp und Risikostatus beeinflusst (24). Die Mortalität in der Indikation PAH wurde in einer Analyse des europäischen COMPERA-Registers über den Zeitraum 2010-2019 (= Diagnosezeitraum), mit insgesamt 2.531 PAH-Patient:innen (darunter etwa 80 % aus deutschen Zentren), bewertet. Im Ergebnis konnten keine positiven Effekte auf das Mortalitätsrisiko über die Beobachtungszeit von 10 Jahren und der Einführung neuer spezifischer PAH-Therapien festgestellt werden. Das Gesamtüberleben lag nach einem Jahr bei 90,0 % und nach drei bzw. fünf Jahren bei nur mehr 69,2 % bzw. 55,3 % (25). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Auswertung des französischen PH-Registers aus dem Diagnosezeitraum 2006-2018, mit Überlebensraten von 93 %, 77 %, 62 % und 44 % nach einem, drei, fünf und zehn Jahren (26).

Belastung durch die Erkrankung

Die klinische Belastung durch PAH ist trotz Vorliegen zahlreicher Therapieoptionen beträchtlich, und die Mehrheit der Patient:innen leidet unter einer massiven Beeinträchtigung ihres täglichen Lebens. Die Auswirkungen der PAH auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nehmen mit dem Schweregrad der Erkrankung zu, da körperliche Leistungsfähigkeit und Selbständigkeit zunehmend verloren gehen (12, 27, 28). Ergebnisse einer internationalen Umfrage zeigten, dass 56 % der PAH-Patient:innen eine „sehr starke“ Beeinträchtigung des täglichen Lebens aufgrund ihrer Erkrankung erfahren (27). Insbesondere die körperliche Aktivität der PAH-Patient:innen ist massiv eingeschränkt. So berichtet ein Großteil der Patient:innen von Schwierigkeiten beim Treppensteigen (83 %) und bei der Erledigung von alltäglichen Besorgungen (72 %), sowie von Einschränkungen bei sportlichen Aktivitäten (97 %). Bei rund 85 % der Betroffenen ist zudem die berufliche Tätigkeit beeinträchtigt, was sich in einer Reduktion des Haushaltseinkommens widerspiegelt. Häufig sind nicht nur die Patient:innen selbst, sondern auch deren pflegende Angehörige von beruflichen (29 %) und finanziellen (35 %) Einbußen betroffen (27, 29). Die klinische Symptomatik der PAH und die damit einhergehenden Beeinträchtigungen des sozialen und beruflichen Alltags ziehen zudem negative psychische Folgen nach sich. Unter anderem zeigte zum Beispiel eine Beobachtungsstudie der Universität Leuven, dass ein erheblicher Anteil der

PAH-Patient:innen unter depressiven Symptomen (33 %) oder Angstzuständen (48 %) leidet (30, 31).

Zusammenfassend stellt die PAH eine massive körperliche und psychische Belastung für Betroffene und deren familiäres Umfeld dar.

Zielpopulation

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 vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV erweitert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verfügbare Behandlungsmöglichkeiten der PAH

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 (3). Der positive Effekt von Bewegungstraining bzw. Physiotherapie auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von PAH-Patient:innen wurde durch mehrere randomisierte Studien belegt (32-34). 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 (3). 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 Medikamenten-induzierter PAH, die auf einen Vasoreagibilitätstest mit einem Vasodilatator wie inhalativem 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 (3):

- 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 (35). In Deutschland stehen die intravenösen PCA 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 (4, 36, 37).
- IP-Rezeptor-Agonist: 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 (35).
- ERA: Endothelin-1 ist ein potenter Vasokonstriktor, welcher seine Wirkung durch die Aktivierung der Endothelin-Rezeptoren 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 Endothelin-Rezeptoren A und B verfügbar (3, 38).
- 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 lösliche Guanylatzyklase (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 (3, 38).
- Stimulator der sGC: 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 (39, 40).

Initiale PAH-Therapie

Für die Behandlung der PAH gibt es zum aktuellen Zeitpunkt kein Standardvorgehen (41). Vielmehr sollte die Behandlung der Patient:innen auf einer umfassenden, multiparametrischen Risikobewertung beruhen und Faktoren wie Art und Schweregrad der Erkrankung, Vorliegen von Begleiterkrankungen, Zugang zu Therapien und Patientenpräferenz berücksichtigen (12).

Ausschlaggebend für die Auswahl einer initialen Therapie für Patient:innen ohne kardiopulmonale Begleiterkrankungen ist gemäß der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie die multifaktorielle Risikokalkulation (3). So wird bei einem niedrigen oder intermediären Risiko eine initiale Kombinationstherapie, bestehend aus einem ERA und einem PDE5i, empfohlen. Für Patient:innen mit hohem Sterberisiko (geschätzte 1-Jahres-Mortalität > 20 %, Tabelle 3-2) wird eine initiale Kombinationstherapie aus einem ERA, einem PDE5i sowie einem parenteralen Prostazyklin-Analogen empfohlen. Das vorrangige Ziel der Therapie ist das Erreichen bzw. der Erhalt eines niedrigen Risikostatus.

Bei Vorliegen kardiopulmonaler Begleiterkrankungen wie Übergewicht, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, oder koronare Herzkrankheit wird aufgrund des schlechteren Therapieansprechens sowie der höheren Abbruchraten dieser Patient:innen testweise eine initiale Monotherapie mit einem ERA oder einem PDE5i empfohlen (3). Aufgrund der Komplexität ist die Therapieentscheidung bei diesen Patient:innen individuell, unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in einem PH-Spezialzentrum zu treffen (42).

Sequentielle PAH-Therapie

Für Patient:innen, die unter der initialen Kombinationstherapie ein intermediär-niedriges Risikoprofil (siehe Tabelle 3-3) aufweisen, sollte die Zugabe von Selexipag in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer klinischen Verschlechterung zu reduzieren. Zudem kann ein Wechsel von PDE5i auf einen sGC-Stimulator (Riociguat) erwogen werden. Weisen Patient:innen hingegen ein intermediär-hohes oder gar hohes Risiko unter der initialen Kombinationstherapie auf, sollte die zusätzliche Gabe von intravenösen oder subkutanen PCA in Erwägung gezogen, sowie die Eignung für eine Lungentransplantation evaluiert werden.

Bei Vorliegen kardiopulmonaler Begleiterkrankungen erfolgt die Therapieeskalation mangels evidenzbasierter Empfehlungen auf patientenindividueller Basis und Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (3, 42).

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.

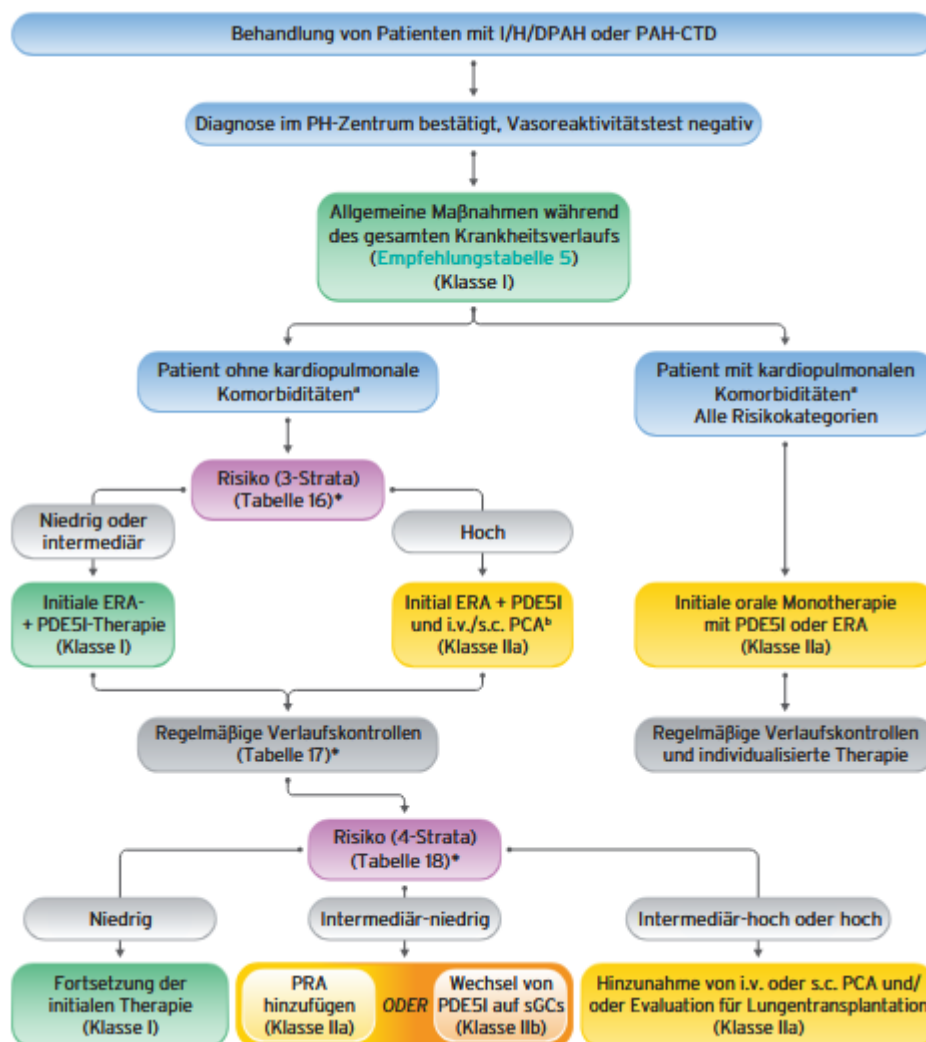


Abbildung 1: Evidenz-basierter Algorithmus zur Therapie der PAH für Patient:innen mit idiopathischer, hereditärer, Medikamenten-assoziiertes und durch Bindegewebserkrankungen bedingter PAH

CTD: Connective Tissue Diseases; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; i.v.: intravenös; I/H/D: Idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; PCA: Prostazyklin-Analoga; PDE5i: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor; PRA: Prostazyklin-Rezeptor-Agonist; s.c.: subkutan; sGC: soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase)

Quelle: Abbildung nach (14)

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. 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 (14); 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).

Lungentransplantation

Die Lungentransplantation ist nach wie vor eine wichtige Behandlungsoption für PAH-Patient:innen, die auf eine optimierte medikamentöse Therapie nicht oder unzureichend ansprechen. Eine Überweisung an ein Transplantationszentrum sollte frühzeitig erwogen werden, wenn

- Patient:innen trotz optimierter Kombinationstherapie unzureichend auf die Behandlung ansprechen,
- Patient:innen ein intermediär-hohes oder hohes Sterberisiko aufweisen (1-Jahres-Sterblichkeit > 10 %),
- Patient:innen eine PAH-Variante haben, die schlecht auf eine medikamentöse Therapie anspricht (z. B. PVOD oder PCH) (3).

Die Transplantations-assoziierte Mortalität ist im Verlauf der letzten Jahre deutlich gesunken, so dass in erfahrenen Zentren 1-Jahres-Überlebensraten von > 90 % erreicht werden konnten (43).

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 (3, 14, 44).

Stellenwert der Behandlung mit Sotatercept

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 (3, 45, 46). 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 (46).

PAH-Patient:innen können jeweils mit nur einem Präparat innerhalb eines Signalwegs behandelt werden. So ist beispielsweise die Kombination von sGC-Stimulatoren und PDE5i – beide Substanzklassen wirken auf den NO-Signalweg – kontraindiziert, da eine verbesserte Wirksamkeit ausbleibt, dafür Nebenwirkungen in Form von einer systemischen Hypotension zur Folge haben kann (3, 40). Darüber hinaus ist der Austausch von Präparaten innerhalb eines Signalweges oft nicht zielführend, wie etwa Studien zum Wechsel von Bosentan zu Macitentan oder Sildenafil zu Tadalafil zeigten (47, 48). Lediglich der Wechsel von PDE5i zu Riociguat stellt eine Option für die Therapieeskalation dar, was durch den unterschiedlichen Wirkansatz beider Substanzklassen innerhalb des NO-Signalwegs erklärt wird. Gemäß den Empfehlungen der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie ist diese Option jedoch auf PAH-Patient:innen mit intermediär-niedrigem Mortalitätsrisiko beschränkt, und wird für Patient:innen mit intermediär-hohem oder hohem Risiko nur bei Nichteignung für intravenöse oder subkutane PCA empfohlen (3, 49). Die Möglichkeiten der Therapieumstellung oder -eskalation sind demnach für Patient:innen mit WHO-FK IV stark begrenzt.

Darüber hinaus sind die derzeit verfügbaren Arzneimittel, die auf Komponenten des Endothelin-, NO- oder Prostazyklin-Signalwegs wirken, mit Limitationen (z. B. aufgrund von Klasseneffekten) verbunden, wodurch die Umstellung oder Eskalation der PAH-Therapie zusätzlich erschwert wird. So wurde unter Therapie mit ERA ein vermehrtes Auftreten von hepatischen unerwünschten Ereignissen sowie von Anämien beobachtet (3, 46, 50). Dementsprechend ist die Anwendung von Bosentan bei Patient:innen mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (51). Der neueste Vertreter der ERA, Macitentan, zeigte zwar keine Hinweise auf Lebertoxizität, jedoch wurde Macitentan, wie auch andere Vertreter der ERA, mit dem Auftreten von Anämien assoziiert (3, 46, 50, 52). Bei Arzneimitteln, die den Prostazyklin-Signalweg ansteuern, sind die häufigsten unerwünschten Ereignisse vor allem auf die systemische Vasodilatation zurückzuführen und umfassen Kopfschmerzen, Rötungen, Kieferschmerzen und Durchfall (3). Bei parenteraler (d. h. subkutaner oder intravenöser) Anwendung besteht zudem das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Verabreichungssystem, darunter Pumpenfehlfunktionen, lokale Infektionen, Katheterobstruktionen und Sepsis (3). Eine weitere Limitation der parenteralen PCA besteht in dem hohen Aufwand für Patient:innen, der mit der kontinuierlichen subkutanen oder intravenösen Verabreichung einhergeht und unter anderem regelmäßige Wechsel der Infusionen sowie die aseptische Vorbereitung der Infusionslösungen umfasst (37, 53). Aufgrund der Komplexität der Anwendung und des hohen Risikos von zum Teil schwerwiegenden Komplikationen stellt die Behandlung mit parenteralen PCA erst eine Option nach erfolgloser Anwendung vorrangig eingesetzter PAH-Therapieoptionen im Verlauf der Erkrankung dar (37, 53-55). PAH-Patient:innen, die bereits mit einer maximal möglichen Dreifachtherapie, inklusive parenteralen PCA behandelt werden, steht bei Verschlechterung in die WHO-FK IV keine weitere Therapieoptimierung zur Verfügung, die dem Progress der Erkrankung entgegenwirken könnte (3).

Zusammenfassend 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 (56-58). 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 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 (59). Darüber hinaus konnten 10,0 % der Patient:innen in der Studie SOTERIA die Dosierung ihrer Prostazyklin-Therapie reduzieren, weitere 10,3 % konnten diese vollständig absetzen (60), was vor dem Hintergrund der komplexen, kontinuierlichen Verabreichung parenteraler PCA und des damit einhergehenden Risikos schwerwiegender Komplikationen (u. a. Katheter-assoziierte Infektionen und Sepsis) einen bedeutenden Nutzen für Patient:innen darstellt.

Durch die Einführung von Sotatercept ist erstmals eine PAH-Therapie verfügbar, die eine Therapieeskalation für jene PAH-Patient:innen ermöglicht, die bereits eine parenterale Prostazyklin-Therapie erhalten und somit mit den bestehenden Therapieoptionen austherapiert sind (57). Für Patient:innen, die noch keine parenteralen PCA erhalten, besteht mit Sotatercept zudem eine Therapieoption, die anstelle einer parenteralen Prostazyklin-Therapie eingesetzt werden kann. Da Sotatercept im Vergleich zu den parenteralen PCA einfach anzuwenden ist (subkutane Injektion alle drei Wochen) und ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist, bedeutet die Vermeidung bzw. das Hinauszögern einer parenteralen Prostazyklin-Therapie einen bedeutsamen patientenrelevanten Nutzen für PAH-Patient:innen.

Im Unterschied zu den aktuell verfügbaren Substanzklassen steht mit Sotatercept nun erstmals ein Wirkstoff zur Verfügung, der über die Behandlung der Symptome der PAH hinaus auch kausal in die Pathophysiologie der PAH eingreift. Die Wirkung bisheriger Arzneimittel ist primär vasodilatatorisch und zielt auf die PAH-assoziierte Gefäßverengung ab (46). Der Wirkmechanismus von Sotatercept besteht darin, das Gleichgewicht zwischen pro- und antiproliferativen Signalen wiederherzustellen. Es bewirkt dadurch ein sogenanntes pulmonalvaskuläres Remodeling der Lungengefäße und vermag das Fortschreiten der PAH zu drosseln bzw. sogar umzukehren (45, 46). Ergebnisse einer präklinischen Studie zeigten, dass Sotatercept in der Lage ist, die Proliferation der Zellen in den Lungengefäßen und im perivaskulären Gewebe, sowie das Ausmaß der Gefäßmuskularisierung signifikant zu reduzieren. Darüber hinaus konnte eine Verringerung der Gefäßwanddicke unter Sotatercept beobachtet werden, was eine Vergrößerung der Gefäßdurchmesser bewirkt, sowie eine Rückbildung der Rechtsherzhypertrophie (61).

Für das dargestellte Anwendungsgebiet wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotatercept in der randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten, verblindeten Phase-III-Studie ZENITH nachgewiesen, in die PAH-Patient:innen der WHO-FK III und IV mit hohem Mortalitätsrisiko und maximal tolerierbarer Hintergrundtherapie – darunter 27,9 % mit Zweifachkombinationstherapie und 72,1 % mit Dreifachkombinationstherapie – eingeschlossen wurden. Rund 60 % der Studienpatient:innen erhielten bereits eine parenterale Prostazyklin-Therapie (62). Eingeschlossene Patient:innen hatten bereits alle verfügbaren Wirkansätze ausgeschöpft, die auf Basis der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung geeignet erschienen; eine weitere Therapieescalation war gemäß Einschlusskriterien für diese Patient:innen nicht mehr möglich. Die mediane Dauer seit der PAH-Diagnose betrug 7,68 Jahre. 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 führte unter anderem zur Reduktion des Risikos einer klinisch signifikanten Verschlechterung (d. h. Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung) und einem signifikanten, positiven Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Patient:innen (6MWD). Die Behandlung mit Sotatercept erwies sich in dieser Patientenpopulation als gut verträglich. Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde im Placebo-Arm dokumentiert, die Gabe von Sotatercept wurde von keiner:m Patient:in abgesetzt (62).

Zusammenfassend steht mit Sotatercept 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bei der PAH handelt es sich um eine seltene Erkrankung, weshalb Sotatercept (Winrevair®) von der Europäischen Kommission der Orphan-Status für die Behandlung der PAH erteilt wurde (63). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Datenlage zur Epidemiologie der PAH in Deutschland und Europa begrenzt und dementsprechend mit Unsicherheit behaftet.

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der PAH in Deutschland wird eine Studie von Hoepfer et al. aus dem Jahr 2016 herangezogen, welche auf Daten aus dem europäischen COMPERA-Register zurückgreift (7). COMPERA setzt sich zu ca. 80 % aus deutschen Patient:innen zusammen und zählt weltweit zu den größten PH-Registern. In ihrer Studie ermittelten Hoepfer et al. die Zahl der neu diagnostizierten PAH-Fälle in Deutschland im Jahr 2014, sowie die Punktprävalenz am 31. Dezember 2014. Die geschätzte Inzidenz der PAH der WHO-FK I bis IV lag in Deutschland im Jahr 2014 bei 3,9 pro eine Million Erwachsene; die Prävalenz wurde Ende 2014 auf 25,9 pro eine Million Erwachsene geschätzt (Tabelle 3-4) (7). Die Studie von Hoepfer et al. aus dem Jahr 2016 ist nach wie vor die aktuellste Publikation zur Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland.

Eine aktuelle Abfrage des COMPERA-Registers zeigt eine stabile Prävalenz der WHO-FK IV über die Jahre 2020 bis 2024 (64), so dass von keiner relevanten Änderung der Inzidenz und Prävalenz der PAH in Deutschland auszugehen ist.

Diese Zahlen stellen eine konservative Schätzung der Epidemiologie der PAH in Deutschland dar, da zwar die meisten, jedoch nicht alle PAH-Patient:innen in spezialisierten Zentren behandelt werden und die Teilnahme am COMPERA-Register jenen Zentren vorbehalten ist, die zumindest zehn PAH-Patient:innen pro Jahr einschließen (65). Die Meldung der Patient:innen ist zudem freiwillig und auch regelmäßig einschließende Zentren sind nicht verpflichtet, jeden Patienten bzw. jede Patientin zu melden.

Tabelle 3-4: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen

| | Prävalenz (31.12.2014) pro 1 Million Erwachsene | Inzidenz (2014) pro 1 Million Erwachsene |
|---|--|---|
| Erwachsene mit PAH der WHO-FK I bis IV | 25,9 ^a | 3,9 ^b |
| a: Verteilung über die WHO-FK nicht berichtet b: Darunter 88 % mit WHO-FK II und III FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Quelle: (7) | | |

Entsprechend der Zulassung von Sotatercept ist für die Schätzung der Zielpopulation der Anteil der PAH-Patient:innen mit WHO-FK IV relevant. In der Publikation von Hoepfer et al. wurde die WHO-FK lediglich für die im Jahr 2014 neu diagnostizierten Fälle berichtet und setzt sich wie folgt zusammen:

- WHO-FK I: 0 %
- WHO-FK II: 17 %
- WHO-FK III: 71 %

- WHO-FK IV: 12 %

Unter den 263 inzidenten Fällen betrug der Anteil an Patient:innen mit WHO-FK IV demnach 12 % was 31 Patient:innen entspricht (7). Mit einem relativen Anteil von 0 % waren Patient:innen mit WHO-FK I deutlich unterrepräsentiert, was auf eine Untererfassung insbesondere der frühen bzw. weniger schweren PAH hindeuten könnte. Dies könnte auch dadurch begründet sein, dass ausschließlich Patient:innen, die eine medikamentöse PAH-Therapie erhalten, in das COMPERA-Register eingeschlossen werden dürfen und die derzeit verfügbaren Arzneimittel für die WHO-FK I nicht zugelassen sind.

Eine aktuelle Analyse des COMPERA-Registers von 2025 ergab eine vergleichbare prozentuale Verteilung der Funktionsklassen (Tabelle 3-6, (64)).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die PAH galt lange Zeit als eine Erkrankung, die überwiegend Frauen im jungen bis mittleren Alter betrifft. Aktuellere Daten aus den USA und Europa deuten jedoch darauf hin, dass die PAH inzwischen häufig bei älteren Patient:innen diagnostiziert wird (d. h. im Alter von ≥ 65 Jahren), welche zumeist u. a. kardiovaskuläre Begleiterkrankungen aufweisen (3, 6). So lag das Durchschnittsalter der im Jahr 2014 neu diagnostizierten und im COMPERA-Register erfassten Patient:innen in Deutschland bei 64 Jahren. Der Anteil weiblicher Patientinnen betrug 66 % und ist damit nach wie vor höher als jener der Männer (7). Für eine konkrete Abschätzung der Patientenzahlen in Deutschland nach Alter und Geschlecht liegen derzeit unzureichende Daten vor.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|---|
| Sotatercept (Winrevair [®]) | 41-145 | 36-128 |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (64) | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Quantifizierung der nutzenbewertungsrelevanten Population für Deutschland für das vorliegende Dossier erfolgte basierend auf einer aktuellen Auswertung des COMPERA-Registers (64).

COMPERA ist ein seit 2007 existierendes europäisches Register für pulmonale Hypertonie (PH), das vor allem in Deutschland eine wichtige Rolle spielt. Neben der Sammlung von Real-World-Daten zu Patient:innen mit PH und insbesondere mit PAH, werden auch Therapieansätze, Verläufe und Ergebnisse unter verschiedenen Behandlungen dokumentiert. Es ist davon auszugehen, dass ein Großteil der PAH-Patient:innen, insbesondere der WHO-FK III und IV, in spezialisierten PAH-Zentren behandelt werden und somit die überwiegende Mehrheit dieser Patient:innen in COMPERA registriert sind.

Zum Stichtag 01. Juli 2025 für die aktuelle Auswertung waren insgesamt 13.632 Patient:innen im COMPERA-Register erfasst. Davon wurden 6.135 Patient:innen ausgeschlossen, da sie nicht an PAH erkrankt waren (i. e. PH-WHO-Gruppe 1, siehe Abschnitt 3.2.1) ((64) S. 1). Weitere 2.436 Patient:innen wurden ausgeschlossen, da sie nicht aus deutschen Zentren stammten ((64) S. 1). Damit ergibt sich eine Gesamtanzahl von 5.828 eingeschlossenen Patient:innen mit symptomatischer PAH der WHO-FK I-IV in Deutschland.

Für 5.296 dieser eingeschlossenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK I-IV liegt ein Eintrag bei einer Visite vor, bei dem die folgenden Kriterien erfüllt waren (Tabelle 3-6, (64) S.2):

- Alter ≥ 18 Jahre
- keine Behandlung mit Kalziumkanalblockern
- Behandlung mit PAH-spezifischer Therapie (mindestens eines der folgenden Arzneimittel: Sotatercept, Bosentan, Ambrisentan, Macitentan, Riociguat, Iloprost, Sildenafil, Tadalafil, Selexipag, Epoprostenol, Treprostinil)

Tabelle 3-6: Anzahl der in COMPERA registrierten Patient:innen mit symptomatischer PAH-WHO-FK I-IV seit dem Dokumentierungsstart am 01. Juli 2007 bis zum 01. Juli 2025

| PAH-WHO-Funktionsklasse | Anzahl der registrierten Patient:innen n (%) |
|--|---|
| WHO-FK I | 191 (3,6%) |
| WHO-FK II | 1.246 (23,5%) |
| WHO-FK III | 3.159 (59,6%) |
| WHO-FK IV | 700 (13,2%) |
| COMPERA: Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Quelle: (64) S. 2 | |

Diese Patient:innen wurden über die Gesamtlaufzeit des Registers, d. h. seit dem Dokumentierungsstart am 01. Juli 2007, registriert. Es ist jedoch nicht bekannt, wie viele dieser Patient:innen bereits verstorben sind. In Anbetracht des hohen Sterblichkeitsrisikos von Patient:innen in der WHO-FK IV (geschätzte 1-Jahres-Sterblichkeit > 20%, (14)) sowie der Notwendigkeit einer engmaschigen medizinischen Überwachung und Versorgung durch PAH-Spezialisten sind allein jährliche Punktprävalenzzahlen sachgerecht für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz. Basierend auf den Angaben des COMPERA-Registers zu erwachsenen deutschen Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV in den Jahren 2020 bis 2024 ergeben sich folgende Punktprävalenzen (Tabelle 3-7, (64) S. 4).

Tabelle 3-7: Punktprävalenz erwachsener deutscher Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV (jeweils zum 31. Dezember des Jahres)

| Jahr | Prävalenz | |
|-------------------|-----------|-------------------------------------|
| | n (%) | pro Million Erwachsene ^a |
| 2020 | 49 (2,8%) | 0,706 |
| 2021 | 67 (3,9%) | 0,966 |
| 2022 | 54 (3,3%) | 0,780 |
| 2023 | 51 (3,4%) | 0,734 |
| 2024 ^b | 21 (2,9%) | 0,302 |

a: Basierend auf der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland: 69,4 Millionen (2020), 69,4 Millionen (2021), 69,2 Millionen (2022), 69,5 Millionen (2023), 69,6 Millionen (2024)

b: Um die Anzahl der lebenden Patient:innen im Jahr 2024 zu berechnen, ist ein dokumentierter Besuch im Jahr 2025 erforderlich. Aufgrund verzögerter Dokumentation in vielen COMPERA-Zentren könnten die Anzahl und Prävalenz pro Million Erwachsener zum Zeitpunkt des Datenstichtags (01. Juli 2025) unterschätzt sein.

COMPERA: Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension;
FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Quelle: (64) S. 4

Zudem wurde die Transitionsrate bzw. die Anzahl der Patient:innen die aufgrund ihrer verbesserten oder verschlechterten Symptomatik aus der WHO-FK IV in die WHO-FK III bzw. aus WHO-FK I-III in WHO-FK IV verschoben wurden, in die Berechnung miteinbezogen (Tabelle 3-8, (64) S. 4).

Tabelle 3-8: Erwachsene deutsche Patient:innen mit PAH (Transition innerhalb jedes unten aufgeführten Jahres in die WHO-FK III oder WHO-FK IV aus einer anderen WHO-FK)

| | Transition aus WHO-FK IV in WHO-FK III (n) | Transition in WHO-FK IV (n) | | |
|------|--|-----------------------------|---------------|----------------|
| | | aus WHO-FK I | aus WHO-FK II | aus WHO-FK III |
| 2020 | 27 | 0 | 4 | 39 |
| 2021 | 28 | 1 | 4 | 45 |
| 2022 | 33 | 0 | 3 | 40 |
| 2023 | 23 | 0 | 2 | 36 |
| 2024 | 20 | 0 | 4 | 35 |

FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Quelle: (64) S. 4

Daraus ergeben sich basierend aus den aktuellen Auswertungen des COMPERA-Registers folgende Prävalenzen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Erwachsene deutsche Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV

| | Jährliche Prävalenz Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV (n)^a | Konservative Schätzung Anzahl Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV (n)^b |
|-------------------|--|--|
| 2020 | 76 | 119 |
| 2021 | 95 | 145 |
| 2022 | 87 | 130 |
| 2023 | 74 | 112 |
| 2024 ^c | 41 | 80 |

a: Jährliche Prävalenz = Punktprävalenz (Tabelle 3-7) + Anzahl Patient:innen Transition ‘WHO-FK IV in WHO-FK III’ (Tabelle 3-8)

b: Konservative Schätzung = Punktprävalenz (Tabelle 3-7) + Anzahl Patient:innen Transition ‘WHO-FK IV in WHO-FK III’ + Anzahl Patient:innen Transition ‘WHO-FK I-III in WHO-FK IV’ (Tabelle 3-8)

c: Um die Anzahl der lebenden Patient:innen im Jahr 2024 zu berechnen, ist ein dokumentierter Besuch im Jahr 2025 erforderlich. Aufgrund verzögerter Dokumentation in vielen COMPERA-Zentren könnten die Anzahl und Prävalenz pro Million Erwachsener zum Zeitpunkt des Datenstichtags (1. Juli 2025) unterschätzt sein.

COMPERA: Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Quelle: (64)

Auf Basis der ermittelten Prävalenzen ergibt sich daraus nach Extrapolation auf die gesamte Population der in Deutschland gesetzlich Krankenversicherter (GKV) unter Einbezug der KM-6 Statistik, eine Anzahl von **36 bis 128 GKV-versicherten erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV** (Tabelle 3-5).

Aufgrund fehlender belastbarer Daten ist es nicht möglich, eine Abschätzung der Anzahl der Patient:innen in den beiden aufgrund der zVT-relevanten Teilpopulationen zu berechnen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aufgrund fehlender publizierter Daten wird basierend auf der Studie von Hoepfer et al. (7) in den nächsten fünf Jahren von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz der PAH unter Erwachsenen ausgegangen (Tabelle 3-4). Dieser Effekt lässt sich allerdings schon allein deshalb nicht quantifizieren, da aus der Studie von Hoepfer et al. nicht hervorgeht, wie sich die

Prävalenz von 25,9 pro eine Million Erwachsener über die vier WHO-Funktionsklassen verteilt (7). Eine aktuelle Abfrage des COMPERA-Registers zeigt jedoch eine stabile Prävalenz der WHO-FK IV über die Jahre 2020 bis 2024 (64), so dass von keiner relevanten Änderung der Inzidenz und Prävalenz der PAH in Deutschland auszugehen ist. Durch die Implementierung der ESC/ERS-Leitlinien (3), eine erhöhte Aufmerksamkeit für die Erkrankung sowie Änderungen der Diagnosekriterien (4), könnten die geschätzte Inzidenz und in weiterer Folge auch die geschätzte Prävalenz bei den früheren Stadien der PAH, i. e., WHO-FK I bis III, aufgrund einer besseren Diagnostik und Behandlung leicht steigen. Mit der Verfügbarkeit innovativer Behandlungsoptionen könnte außerdem die klinische Verschlechterung zur WHO-FK IV verzögert und damit die Zahl der Patient:innen in der WHO-FK IV reduziert werden. So konnte mit Zulassung von Sotatercept im September 2024 die Behandlung von Patient:innen mit WHO-FK II-III deutlich verbessert werden, das Fortschreiten der progredienten Erkrankung verzögert werden, so dass davon auszugehen ist, dass weniger Patient:innen von WHO-FK II-III in die WHO-FK IV übergehen.

Insgesamt lassen die vorliegenden epidemiologischen Daten keine signifikante Veränderung der Größe der Zielpopulation für Sotatercept für die nächsten fünf Jahre erwarten. Jedoch ist aufgrund der verbesserten Diagnostik und medizinischen Versorgung sowie der innovativen Therapieoptionen bei PAH-WHO-FK II–III von einem Rückgang der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation der Patient:innen mit WHO-FK IV auszugehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|---|---------------------------------|
| Sotatercept (Winrevair®) | A) Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die noch eine Therapieeskalation erhalten können | Zusatznutzen nicht belegt | 36-128 |
| | B) Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die keine Therapieeskalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie, WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen wird für alle erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV abgeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Die für den Abschnitt 3.2 herangezogenen Quellen umfassen vornehmlich die Unterlagen des G-BA zu den Bewertungsverfahren Riociguat (2014 und 2020) (66-68), Macitentan (2017) (69) und Sotatercept (70). Des Weiteren wurden sämtliche Fachinformationen zu Riociguat bzw. der zVT sowie die ESC/ERS-Leitlinie aus dem Jahr 2022 (3) verwendet. Sämtliche Quellen sind im Textverlauf konkret benannt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
2. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ.* 2021;11(1):1-12.

3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2022;61(1).
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
5. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306-22.
6. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):603-14.
7. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol.* 2016;203:612-3.
8. Kwapiszewska G, Hoffmann J, Kovacs G, Stacher E, Olschewski A, Olschewski H. Pulmonal (arterielle) Hypertonie. *Pneumologie.* 2016;70(10):630-7.
9. Naeije R, Richter MJ, Rubin LJ. The physiological basis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022;59(6).
10. Klouda T, Yuan K. Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1303:351-72.
11. Sommer N, Richter MJ, Tello K, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA, et al. Update pulmonalerarterielle Hypertonie. *Der Internist.* 2017;58(9):937-57.
12. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
13. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(5):73-84.
14. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (Version 2022). ESC Pocket Guidelines. Pulmonale Hypertonie, Version 2022. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. Kurzfassung der "2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension" (*European Heart Journal*; 2022 — doi: 10.1093/eurheartj/ehac237; *European Respiratory Journal*; 2022 — doi: 10.1183/13993003.00879-2022). 2022.
15. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
16. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2021;159(1):337-46.
17. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
18. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013;144(1):160-8.

19. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012;39(3):589-96.
20. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-72.
21. Hoepfer MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022;60(1).
22. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J.* 2022;59(6).
23. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4175-81.
24. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. *J Investig Med.* 2020;68(4):821-7.
25. Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J.* 2022;59(6).
26. Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(7):842-54.
27. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfthenius H, Fischer A, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *European respiratory review.* 2013;22(130):535-42.
28. Mao J, Bennett A, Harley J, Small M, Nadipelli VR, Butler J, et al., editors. Pulmonary Arterial Hypertension Treatment Patterns and Patient Health-Related Quality of Life: Findings from a Multinational Real-World Database. American Thoracic Society International Conference Abstract 2022.
29. Aldrighetti R, Armstrong I, Ferrari P, Fischer A, Guillevin L, Howard L, et al. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey. 2012.
30. Vanhoof JMM, Delcroix M, Vandeveldel E, Denhaerynck K, Wuyts W, Belge C, et al. Emotional symptoms and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(8):800-8.
31. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *European respiratory review.* 2015;24(138):621-9.
32. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2284-95.
33. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2013;143(2):333-43.
34. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients

- with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J.* 2016;37(1):35-44.
35. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):Cd012785.
 36. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Iloprost Zentiva 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler. Stand der Information: Mai 2025.
 37. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Treprostinil Tillomed 10 mg/ml Infusionslösung. Stand der Information: Mai. 2025.
 38. Mayeux JD, Pan IZ, Dechand J, Jacobs JA, Jones TL, McKellar SH, et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2021;15(1):2.
 39. Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Schermuly R, Stasch JP, Wilkins MR, et al. Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2017;151(2):468-80.
 40. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas® (Riociguat) 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2025.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-349. Sotatercept zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse II und III. 2023.
 42. Grünig E, Milger K, Omlor A, Florea A, Egenlauf B, Ladage D, et al. [Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension]. *Pneumologie.* 2025;79(10):775-86. Therapiealgorithmus der pulmonalarteriellen Hypertonie.
 43. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Muraközy G, Lang G, Hager H, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):178-85.
 44. Bartolome S, Hoepfer MM, Klepetko W. Advanced pulmonary arterial hypertension: mechanical support and lung transplantation. *European respiratory review.* 2017;26(146).
 45. Badlam JB, Bull TM. Steps forward in the treatment of pulmonary arterial hypertension: latest developments and clinical opportunities. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017;8(2-3):47-64.
 46. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *European respiratory review.* 2012;21(126):321-7.
 47. Frantz RP, Durst L, Burger CD, Oudiz RJ, Bourge RC, Franco V, et al. Conversion From Sildenafil to Tadalafil: Results From the Sildenafil to Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension (SITAR) Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* 2014;19(6):550-7.
 48. Aldalaan AM, Saleemi SA, Weheba I, Abdelsayed A, Aleid MM, Alzubi F, et al. Prospective clinical assessment of patients with pulmonary arterial hypertension switched from bosentan to macitentan (POTENT). *Pulmonary Circulation.* 2022;12(2):e12083.
 49. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang S-A, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2021;9(6):573-84.

50. Correale M, Ferraretti A, Monaco I, Grazioli D, Di Biase M, Brunetti ND. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:253-64.
51. Pharmascience International Limited. Fachinformation Bosentan Pharmascience 62,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: März 2024.
52. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Opsumit® (Macitentan) 10 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2025.
53. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation VELETRI® (Epoprostenol) 0,5 mg/-1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
54. Farber HW, Gin-Sing W. Practical considerations for therapies targeting the prostacyclin pathway. *European respiratory review.* 2016;25(142):418-30.
55. Stubbe B, Opitz CF, Halank M, Habedank D, Ewert R. Intravenous prostacyclin-analogue therapy in pulmonary arterial hypertension - A review of the past, present and future. *Respir Med.* 2021;179:106336.
56. Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1478-90.
57. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *N Engl J Med.* 2025;392(20):1987-2000.
58. McLaughlin VV, Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, et al. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. *N Engl J Med.* 2025;393(16):1599-611.
59. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Uptravi® (Selexipag) 200/400/600/800/1.000/1.200/1.400/1.600 Mikrogramm Filmtabletten. Stand der Information: Dezember. 2024.
60. Preston IR, Badesch DB, Ghofrani H-A, Gibbs JS, Gomberg-Maitland M, Hoepfer M, et al., editors. SOTERIA in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Long-term Follow-up in SOTERIA. European Respiratory Society (ERS) International Congress; 2025; Amsterdam, The Netherlands.
61. Yung LM, Yang P, Joshi S, Augur ZM, Kim SSJ, Bocobo GA, et al. ACTRIIA-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med.* 2020;12(543).
62. Merck S, Dohme Llc. Rahway NJU. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Maximum Tolerated Background Therapy in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) World Health Organization (WHO) Functional Class (FC) III or FC IV at High Risk of Mortality (26-FEB-2025). 2025.
63. European Medicines Agency (EMA). EU/3/20/2369: Orphan designation for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2369>. [Zugriff am: 30.09.2025]
64. COMPERA Study Group. COMPERA registry: German adult PAH patients, Version 2.0 (04.09.2025) 2025.
65. ClinicalTrials.gov. NCT01347216: Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347216>. [Zugriff am: 15.01.2026]

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH). 2020.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat. 2014.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6829/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.10.2025]
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2017.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sotatercept (Pulmonale arterielle Hypertonie). 2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|--|--|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sotatercept | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1 x alle 3 Wochen Anfangsdosis: 0,3 mg/kg Erhaltungsdosis ^a : 0,7 mg/kg | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Ambrisentan ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1 x täglich Anfangsdosis: 5 mg für 8 Wochen Erhaltungsdosis: 5 oder 10 mg | Kontinuierlich | 365 | 365 |
| Bosentan ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 2 x täglich Anfangsdosis: 62,5 mg für 4 Wochen Erhaltungsdosis: 125 mg | Kontinuierlich | 365 | 365 |
| Macitentan ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1 x täglich 10 mg | Kontinuierlich | 365 | 365 |
| Sildenafil ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 3 x täglich 20 mg | Kontinuierlich | 365 | 365 |
| Tadalafil ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1 x täglich 40 mg (2 Tabletten à 20 mg) | Kontinuierlich | 365 | 365 |
| Iloprost ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 6-9 x täglich Anfangsdosis: 2,5 µg Erhaltungsdosis: 2,5 oder 5 µg | Kontinuierlich | 365 | 365 |
| Epoprostenol ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Anfangsdosis: 4 ng/kg/min unterhalb der maximal verträglichen | Kontinuierlich | 365 | 365 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|--|--|--|--|---|--|
| | | Infusionsrate Erhaltungsdosis: 16-30 ng/kg/min nach 1 Jahr | | | |
| Treprostinil ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Anfangsdosis: 1,25 ng/kg/min Erhaltungsdosis: 25-60 ng/kg/min nach 1 Jahr | Kontinuierlich | 365 | 365 |
| Selexipag ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 2 x täglich Anfangsdosis: 200 µg für 1 Woche, danach wöchentliche Dosiserhöhung um 200 µg Erhaltungsdosis: 200-1.600 µg | Kontinuierlich | 365 | 365 |
| Riociguat ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 3 x täglich Anfangsdosis: 1 mg für 2 Wochen, danach 2- wöchentliche Dosiserhöhung um 0,5 mg bis maximal 2,5 mg Erhaltungsdosis: 1-2,5 mg | Kontinuierlich | 365 | 365 |

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

a: Gemäß Fachinformation kann eine Anpassung der empfohlenen Zieldosis von 0,7 mg/kg Körpergewicht im Falle einer Erhöhung des Hämoglobin-Werts oder eines Abfalls der Thrombozytenzahl erforderlich sein (1).

b: Im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie

c: Entweder als Therapieeskalation (Teilpopulation A) oder im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie (Teilpopulation B)

FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vorbemerkung

Die Patient:innen mit PAH erhalten häufig bereits vor Übertritt in die WHO-FK IV gemäß der Risikostratifizierung nach dem 4-Stufen-Modell eine patientenindividuelle Therapie unter Ausschöpfung aller in den Leitlinien genannten Wirkstoffklassen. Dies entspricht auch der vom

G-BA vergebenen zVT für Patient:innen mit WHO-FK II und III, die alle zugelassenen Wirkstoffe gleichermaßen umfasst (2). Bis auf das zu bewertende Arzneimittel Sotatercept und die zVT-Option in der Teilpopulation (A) Epoprostenol ist kein weiterer Wirkstoff aus dem zVT-Korb für Patient:innen mit WHO-FK IV zugelassen. Die bisherige Hintergrundtherapie kann bei Progredienz von FK II oder III nicht abgesetzt werden.

Sotatercept

Sotatercept ist, in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH, für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen mit den WHO-Funktionsklassen II, III und IV zugelassen. Die Behandlung mit Sotatercept erfolgt subkutan in dreiwöchigen Zyklen, wodurch sich 17,4 Behandlungen pro Jahr ergeben. Dabei beträgt die empfohlene Dosierung 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) bei der ersten Anwendung und anschließend 0,7 mg/kg KG für alle weiteren Behandlungszyklen (1).

Ambrisentan

Ambrisentan ist zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III zugelassen. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich einmal täglich als Filmtablette mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich für acht Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 5 oder 10 mg einmal täglich (3). Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

Bosentan

Bosentan ist indiziert zur Behandlung der PAH der WHO-FK III zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptomatik. Bosentan wird kontinuierlich zweimal täglich als Filmtablette eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis von Bosentan beträgt 62,5 mg zweimal täglich für vier Wochen und sollte anschließend auf 125 mg zweimal täglich erhöht werden (4). Somit beträgt die Zahl der Behandlungstage 365 pro Jahr.

Macitentan

Macitentan ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich einmal täglich als Filmtablette in einer Dosierung von 10 mg (5). Pro Jahr ergeben sich demnach 365 Behandlungstage.

Sildenafil

Sildenafil ist zur Behandlung von Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zugelassen und wird kontinuierlich dreimal täglich als Filmtablette eingenommen. Die empfohlene Dosierung von Sildenafil beträgt 20 mg dreimal täglich (6). Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

Tadalafil

Tadalafil ist zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit indiziert und wird kontinuierlich einmal täglich als Filmtablette mit einer Dosierung von 40 mg (2 Tabletten à 20 mg) eingenommen (7). Insgesamt ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr.

Iloprost

Iloprost ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik. Iloprost wird inhalativ mittels eines Verneblers appliziert, wobei 6-9 Einzelinhalationsdosen pro Tag empfohlen werden. Dabei beträgt die inhalierte Erstdosis 2,5 µg Iloprost und wird bei guter Verträglichkeit auf 5 µg erhöht und anschließend beibehalten. Bei schlechter Verträglichkeit der 5 µg-Dosis sollte die Dosis auf 2,5 µg reduziert werden. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, wodurch sich 365 Behandlungstage pro Jahr ergeben (8).

Epoprostenol

Epoprostenol ist zur Behandlung der PAH der WHO-FK III und IV zur Verbesserung der Belastungsfähigkeit indiziert. Epoprostenol wird kontinuierlich als intravenöse Dauerinfusion verabreicht, wodurch sich 365 Behandlungstage pro Jahr ergeben (9). Die anfängliche Infusionsrate, die zur Dosisbestimmung von Epoprostenol für die Langzeitinfusion eingesetzt wird, liegt nach Angaben der Fachinformation bei 2 ng/kg/min und wird in Schritten von 2 ng/kg/min alle 15 Minuten oder länger erhöht, bis zum Erreichen des maximalen hämodynamischen Nutzens oder bis zum Auftreten dosislimitierender pharmakologischer Effekte. Die Langzeitinfusion mit Epoprostenol sollte laut Fachinformation mit Dosierungen begonnen werden, die um 4 ng/kg/min unterhalb der im Rahmen der Dosisbestimmung ermittelten, maximal verträglichen Infusionsrate liegen (9).

Treprostinil

Treprostinil ist zugelassen zur Behandlung der PAH der WHO-FK III zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome. Treprostinil wird kontinuierlich als subkutane oder intravenöse Dauerinfusion verabreicht (10). Zusätzlich besteht die Option der Anwendung von Treprostinil mittels einer chirurgisch einsetzbaren, völlig internen, implantierbaren Infusionspumpe. Diese Form der Anwendung sollte jedoch nach Angabe der Fachinformation für ausgewählte Patient:innen reserviert werden, die beispielsweise die subkutane oder intravenöse externe Verabreichung nicht mehr tolerieren, dafür nicht geeignet sind, oder diese ablehnen (10). Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der Anwendung von Treprostinil mittels implantierbarer Infusionspumpe im vorliegenden Dossier verzichtet. Die Zahl der Behandlungstage mit Treprostinil beträgt 365 pro Jahr.

Die empfohlene Anfangsdosis von Treprostinil liegt nach Angaben der Fachinformation bei 1,25 ng/kg/min und wird in den ersten vier Wochen schrittweise um 1,25 ng/kg/min und anschließend um 2,5 ng/kg/min pro Woche erhöht, bis zum Eintreten einer Verbesserung der Symptomatik (10).

Selexipag

Selexipag ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III, entweder als Kombinationstherapie für Patient:innen, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE5i unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie für Patient:innen, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich zweimal täglich als Filmtablette, mit einer empfohlenen Anfangsdosis von

200 µg zweimal täglich, welche wöchentlich in Schritten von 200 µg zweimal täglich bis zu einer Maximaldosis von 1.600 µg zweimal täglich gesteigert wird. Pro Jahr ergeben sich demnach 365 Behandlungstage (11).

Riociguat

Riociguat ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit ERA. Riociguat wird kontinuierlich dreimal täglich als Filmtablette angewandt, mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 1 mg dreimal täglich, welche alle zwei Wochen in Schritten von 0,5 mg dreimal täglich bis zu einer Maximaldosis von 2,5 mg dreimal täglich gesteigert wird (12). Somit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe | Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sotatercept | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 17,4 | Anfangsdosis: 0,3 mg/kg KG = 23,31 mg Erhaltungsdosis: 0,7 mg/kg KG = | 1. Jahr: 1.029 mg (1 Durchstechflasche à 45 mg + 1,4 Durchstechflaschen à 60 mg) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|--|--|
| | | | 54,39 mg alle 3 Wochen | Folgejahre: 1.044 mg (17,4 Durchstechflaschen à 60 mg) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Ambrisentan ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 365 | Anfangsdosis: 1 x 5 mg täglich Erhaltungsdosis: 1 x 5 mg oder 1 x 10 mg täglich | 1. Jahr: 1.825-3.370 mg (365 Filmtabletten à 5 mg oder 56 Filmtabletten à 5 mg + 309 Filmtabletten à 10 mg) Folgejahre: 1.825-3.650 mg (365 Filmtabletten à 5 mg oder 10 mg) |
| Bosentan ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 365 | Anfangsdosis: 2 x 62,5 mg täglich Erhaltungsdosis: 2 x 125 mg täglich | 1. Jahr: 87.750 mg (56 Filmtabletten à 62,5 mg + 674 Filmtabletten à 125 mg) Folgejahre: 91.250 mg (730 Filmtabletten à 125 mg) |
| Macitentan ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 365 | 1 x 10 mg täglich | 3.650 mg (365 Filmtabletten à 10 mg) |
| Sildenafil ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 365 | 3 x 20 mg täglich | 21.900 mg (1.095 Filmtabletten à 20 mg) |
| Tadalafil ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 365 | 1 x 40 mg täglich | 14.600 mg (730 Filmtabletten à 20 mg) |
| Iloprost ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 365 | 6-9 x 10 µg täglich | 21.900-32.850 µg (2.190-3.285 Einzelinhalationsdosen) |
| Epoprostenol ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 365 | 16-30 ng/kg/min = 4,5-7,5 mg täglich (inkl. Verwurf) | 821,25-1.368,75 mg (inkl. Verwurf) (547,50-912,50 Durchstechflaschen à 1,5 mg) |
| Treprostinil ^b | Erwachsene Patient:innen | 365 | s.c.: 25-60 ng/kg/min = 2,8-6,7 mg täglich | 1.073,5 mg-2.516 (inkl. Verwurf) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|---|---|
| | mit PAH der WHO-FK IV | | | (21,47 Durchstechflaschen à 50 ml-12,58 Durchstechflaschen à 200 mg) |
| | | | i.v.: 25-60 ng/kg/min = 5,8-14,0 mg täglich (inkl. Verwurf) | 2.433,33-5.104,89 mg (inkl. Verwurf) (12,17-25,52 Durchstechflaschen à 200 mg) |
| Selexipag ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 365 | Anfangsdosis: 2 x 200 µg täglich für 1 Woche, anschließend wöchentliche Dosiserhöhung um 2 x 200 µg täglich Erhaltungsdosis: 2 x 200 µg - 2 x 1.600 µg täglich | 1. Jahr: 148,8-1.089,6 mg (744 Filmtabletten à 200 µg oder 280 Filmtabletten à 200 µg + 60 Filmtabletten à 800 µg + 618 Filmtabletten à 1.600 µg) Folgejahre: 146-1.168 mg (730 Filmtabletten à 200-1.600 µg) |
| Riociguat ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 365 | Anfangsdosis: 3 x 1 mg täglich für 2 Wochen, anschließend 2-wöchentliche Dosiserhöhung um 3 x 0,5 mg bis maximal 3 x 2,5 mg täglich Erhaltungsdosis: 3 x 1 mg - 3 x 2,5 mg täglich | 1. Jahr: 1.116-2.611,5 mg (1.053 Filmtabletten à 1 mg + 42 Filmtabletten à 1,5 mg oder 42 Filmtabletten à 1 mg + 42 Filmtabletten à 1,5 mg + 42 Filmtabletten à 2 mg + 969 Filmtabletten à 2,5 mg) Folgejahre: 1.095-2.737,5 mg (1.095 Filmtabletten à 1-2,5 mg) |
| <p>a: Die Berechnung der Verbräuche basiert auf ungerundeten Zahlen. Die in Tabelle 3-12 angegebenen Werte sind gerundet.</p> <p>b: Im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie</p> <p>c: Entweder als Therapieeskalation (Teilpopulation A) oder im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie (Teilpopulation B)</p> <p>i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; s.c.: subkutan; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p> <p>Quelle: (13)</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich

sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Sotatercept

Die empfohlene Dosierung von Sotatercept beträgt 0,3 mg/kg KG im ersten Zyklus und anschließend 0,7 mg/kg KG alle drei Wochen. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg (14) liegt der Verbrauch pro Gabe demnach bei 23,31 mg im ersten Zyklus und bei 54,39 mg in allen darauffolgenden Zyklen (1).

Die körperrgewichtbezogenen Dosierungsbänder befinden sich in Tabelle 1 für die Dosis von 0,3 mg/kg KG und Tabelle 2 für die Dosis von 0,7 mg/kg KG in der Fachinformation zu Sotatercept. Exemplarisch fällt das KG einer Patientin/eines Patienten mit 77,7 kg KG für die Anfangsdosis in die Gewichtsspanne 74,2-90,8 kg KG, für die ein Injektionsvolumen von 0,5 ml und dementsprechend eine Durchstechflasche à 45 mg benötigt wird (1).

Für die Erhaltungsdosis fällt die Patientin/der Patient in die Gewichtsspanne 74,7-81,7 kg KG, für die das Injektionsvolumen 1,1 ml und dementsprechend (1) eine Durchstechflasche à 60 mg erforderlich ist (1).

Ambrisentan

Die empfohlene Anfangsdosis von Ambrisentan beträgt 5 mg einmal täglich und kann anschließend, abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit, auf 10 mg einmal täglich erhöht werden. In der Zulassungsstudie AMBITION erfolgte die Anwendung von Ambrisentan mit einer Anfangsdosis von 5 mg über einen Zeitraum von acht Wochen (3). Daraus ergibt sich für das erste Behandlungsjahr ein Durchschnittsverbrauch von mindestens 1.825 mg bei kontinuierlicher Gabe von 5 mg Ambrisentan einmal täglich (365 Filmtabletten à 5 mg) und maximal 3.370 mg bei einer Dosiserhöhung auf 10 mg Ambrisentan einmal täglich nach acht Wochen (56 Filmtabletten à 5 mg + 309 Filmtabletten à 10 mg). In den Folgejahren liegt der Durchschnittsverbrauch bei mindestens 1.825 mg (365 Filmtabletten à 5 mg) und maximal 3.650 mg (365 Filmtabletten à 10 mg).

Bosentan

Die empfohlene Dosierung von Bosentan beträgt 62,5 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von vier Wochen und sollte anschließend auf 125 mg zweimal täglich erhöht werden (4). Somit ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 87.750 mg (56 Filmtabletten à 62,5 mg + 674 Filmtabletten à 125 mg) im ersten Behandlungsjahr und von 91.250 mg (730 Filmtabletten à 125 mg) in den Folgejahren.

Macitentan

Die Behandlung mit Macitentan erfolgt in einer Dosierung von 10 mg einmal täglich (5). Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt demnach bei 3.650 mg (365 Filmtabletten à 10 mg).

Sildenafil

Die empfohlene Dosierung von Sildenafil beträgt 20 mg dreimal täglich (6). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.900 mg (1.095 Filmtabletten à 20 mg).

Tadalafil

Die Anwendung von Tadalafil erfolgt mit einer Dosierung von 40 mg einmal täglich (7). Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt demnach bei 14.600 mg (730 Filmtabletten à 20 mg).

Iloprost

Gemäß Fachinformation sind 6-9 Einzelinhalationsdosen Iloprost pro Tag empfohlen, abhängig vom individuellen Bedarf und der Verträglichkeit. Dabei beträgt die inhalierte Erstdosis 2,5 µg Iloprost und wird bei guter Verträglichkeit auf 5 µg erhöht und anschließend beibehalten. Bei schlechter Verträglichkeit der 5 µg-Dosis sollte die Dosis auf 2,5 µg reduziert werden. Bei Verwendung eines I-NEB-Vernebler-Systems wird je Einzelinhalation eine 1 ml-Ampulle à 10 µg/ml unmittelbar vor der Anwendung in die Verneblerkammer gegeben. Die am Mundstück des Verneblers freigesetzte Inhalationsdosis beträgt je nach Voreinstellung 2,5 µg oder 5 µg (8). Der Verbrauch pro Einzelinhalation liegt somit bei 10 µg Iloprost, woraus sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.900-32.850 µg (2.190-3.285 Einzelinhalationsdosen) ergibt.

Epoprostenol

Die anfängliche Infusionsrate, die zur Dosisbestimmung von Epoprostenol für die Langzeitinfusion eingesetzt wird, liegt nach Angaben der Fachinformation bei 2 ng/kg/min und wird in Schritten von 2 ng/kg/min alle 15 Minuten oder länger erhöht, bis zum Erreichen des maximalen hämodynamischen Nutzens oder bis zum Auftreten dosislimitierender pharmakologischer Effekte (9). Die Langzeitinfusion mit Epoprostenol sollte laut Fachinformation mit Dosierungen begonnen werden, die um 4 ng/kg/min unterhalb der im Rahmen der Dosisbestimmung ermittelten, maximal verträglichen Infusionsrate liegen (9). Da die Dosierung von Epoprostenol – insbesondere während der anfänglichen Dosisbestimmung – patientenindividuell unterschiedlich ist, wird zur Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs von Epoprostenol die in der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie angeführte typische Dosis zu Jahr 1 von 16-30 ng/kg/min herangezogen (15). Gemäß Fachinformation beträgt die Höchstdauer der Anwendung von Epoprostenol als Dauerinfusion 48 Stunden (9), wobei die 48-stündige Infusion im Vergleich zu einer 24-stündigen Anwendung die wirtschaftlichere Alternative darstellt. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg (14) errechnet sich der durchschnittliche Verbrauch somit wie folgt:

- Mindestverbrauch je 48-stündiger Infusion (Dosis = 16 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $16 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 1.243,2 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro Stunde: $1.243,2 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 74.592 \text{ ng}$

- Verbrauch pro 48 Stunden: $74.592 \text{ ng} \times 48 \text{ Stunden} = 3,6 \text{ mg}$
(3 Durchstechflaschen à 1,5 mg = 4,5 mg)
- Maximalverbrauch je 48-stündiger Infusion (Dosis = 30 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $30 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 2.331 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro Stunde: $2.331 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 139.860 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro 48 Stunden: $139.860 \text{ ng} \times 48 \text{ Stunden} = 6,7 \text{ mg}$
(5 Durchstechflaschen à 1,5 mg = 7,5 mg)
- Mindestverbrauch pro Jahr (Dosis = 16 ng/kg/min):
 - $4,5 \text{ mg} \times 182,5 \text{ Tage} = 821,25 \text{ mg}$ inkl. Verwurf
(547,50 Durchstechflaschen à 1,5 mg)
- Maximalverbrauch pro Jahr (Dosis = 30 ng/kg/min):
 - $7,5 \text{ mg} \times 182,5 \text{ Tage} = 1.368,75 \text{ mg}$ inkl. Verwurf
(912,50 Durchstechflaschen à 1,5 mg)

Treprostinil subkutan

Die empfohlene Anfangsdosis von Treprostinil bei subkutaner Applikation liegt nach Angaben der Fachinformation bei 1,25 ng/kg/min und wird in den ersten vier Wochen schrittweise um 1,25 ng/kg/min und anschließend um 2,5 ng/kg/min pro Woche erhöht, bis zum Eintreten einer Verbesserung der Symptomatik (10). Zur Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs wird die in der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie angeführte typische Dosis zu Jahr 1 von 25-60 ng/kg/min herangezogen (15). Die maximale Anwendungsdauer von verdünntem Treprostinil sollte gemäß Fachinformation 24 Stunden nicht überschreiten. Da die Haltbarkeit von unverdünntem Treprostinil auf 30 Tage begrenzt ist, ergibt sich gegebenenfalls ein Verwurf des unverbrauchten Inhalts der Treprostinil-Durchstechflasche. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg (14) errechnet sich der durchschnittliche Verbrauch somit wie folgt:

- Mindestverbrauch je 24-stündiger Infusion (Dosis = 25 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $25 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 1.942,5 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro Stunde: $1.942,5 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 116.550 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro 24 Stunden: $116.550 \text{ ng} \times 24 \text{ Stunden} = 2,8 \text{ mg}$
- Maximalverbrauch je 24-stündiger Infusion (Dosis = 60 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $60 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 4.662 \text{ ng}$

- Verbrauch pro Stunde: $4.662 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 279.720 \text{ ng}$
- Verbrauch pro 24 Stunden: $279.720 \text{ ng} \times 24 \text{ Stunden} = 6,7 \text{ mg}$
- Mindestverbrauch pro Jahr (Dosis = 25 ng/kg/min):
 - $50 \text{ mg} / 2,8 \text{ mg} = 17,8750179$ Tage. Um eine ausreichende Versorgung für die Patient:innen sicherzustellen, muss das Vial nach 17 Tagen getauscht werden.
 - $365 \text{ Tage} / 17 \text{ Tage} = 21,47$ Vials
 - $21,47 \text{ Vials} \times 50 \text{ mg} = 1.073,5 \text{ mg}$
- Maximalverbrauch pro Jahr (Dosis = 60 ng/kg/min):
 - $200 \text{ mg} / 6,7 \text{ mg} = 29,79169646$ Tage. Um eine ausreichende Versorgung für die Patient:innen sicherzustellen, muss das Vial nach 29 Tagen getauscht werden.
 - $365 \text{ Tage} / 29 \text{ Tage} = 12,58$ Vials
 - $12,58 \text{ Vials} \times 200 \text{ mg} = 2.516 \text{ mg}$

Treprostinil intravenös

Die Dosierung von intravenösem Treprostinil entspricht jener der subkutanen Anwendung. Bei der intravenösen Applikation entsteht allerdings ein zusätzlicher Verwurf, da bei den gemäß Fachinformation empfohlenen Infusionsgeschwindigkeiten von 0,4 ml/h, 1 ml/h bzw. 2 ml/h zwar jeweils nur 9,6 ml, 24 ml bzw. 48 ml verdünntes Treprostinil pro 24-stündiger Infusion benötigt werden, jedoch Infusionsvolumina von 20 ml, 50 ml bzw. 100 ml vorzubereiten sind. Dies entspricht dem 2,08-fachen des benötigten Volumens von verdünntem Treprostinil. Gemäß Fachinformation muss die Infusionslösung alle 24 Stunden erneuert werden, so dass die bis dahin unverbrauchte Infusionslösung verworfen wird (10). Bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg (14) errechnet sich der durchschnittliche Verbrauch somit wie folgt:

- Mindestverbrauch je 24-stündiger Infusion (Dosis = 25 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $25 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 1.942,5 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro Stunde: $1.942,5 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 116.550 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro 24 Stunden: $116.550 \text{ ng} \times 24 \text{ Stunden} = 2,8 \text{ mg}$
 - Verbrauch inkl. Verwurf: $2,8 \text{ mg} \times 2,08 = 5,8 \text{ mg}$
- Maximalverbrauch je 24-stündiger Infusion (Dosis = 60 ng/kg/min):

- Verbrauch pro Minute: $60 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 4.662 \text{ ng}$
- Verbrauch pro Stunde: $4.662 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 279.720 \text{ ng}$
- Verbrauch pro 24 Stunden: $279.720 \text{ ng} \times 24 \text{ Stunden} = 6,7 \text{ mg}$
- Verbrauch inkl. Verwurf: $6,7 \text{ mg} \times 2,08 = 14,0 \text{ mg}$
- Mindestverbrauch pro Jahr (Dosis = 25 ng/kg/min):
 - $5,8 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 2.127,04 \text{ mg}$ (10,64 Durchstechflaschen à 200 mg)
 - Berücksichtigung der 30-tägigen Anbruchstabilität: $2.433,33 \text{ mg}$ [12,17 Durchstechflaschen (365 / 30 Tage) à 200 mg]
- Maximalverbrauch pro Jahr (Dosis = 60 ng/kg/min):
 - $14,0 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 5.104,89 \text{ mg}$ (25,52 Durchstechflaschen à 200 mg)

Selexipag

Die empfohlene Anfangsdosis von Selexipag beträgt 200 µg zweimal täglich und wird wöchentlich in Schritten von 200 µg zweimal täglich bis zu einer Maximaldosis von 1.600 µg zweimal täglich gesteigert (individualisierte Erhaltungsdosis). Bei Nichtverträglichkeit sollte die Dosis auf das vorherige Dosislevel reduziert werden (11). Der Minimal- bzw. Maximalverbrauch im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren berechnet sich somit wie folgt:

- Mindestverbrauch im ersten Behandlungsjahr (Start der Titration mit anschließender Dosisreduktion auf die Anfangsdosis):
 - Woche 1: $2 \times 200 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 2,8 \text{ mg}$ (14 Filmtabletten à 200 µg)
 - Woche 2: $2 \times 400 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 5,6 \text{ mg}$ (28 Filmtabletten à 200 µg)
 - Erhaltungsdosis: $2 \times 200 \text{ µg} \times 351 \text{ Tage} = 140,4 \text{ mg}$ (702 Filmtabletten à 200 µg)

= 148,8 mg (744 Filmtabletten à 200 µg)
- Maximalverbrauch im ersten Behandlungsjahr:
 - Woche 1: $2 \times 200 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 2,8 \text{ mg}$ (14 Filmtabletten à 200 µg)
 - Woche 2: $2 \times 400 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 5,6 \text{ mg}$ (28 Filmtabletten à 200 µg)
 - Woche 3: $2 \times 600 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 8,4 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 200 µg)

- Woche 4: $2 \times 800 \mu\text{g} \times 7 \text{ Tage} = 11,2 \text{ mg}$ (56 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$)
 - Woche 5: $2 \times 1.000 \mu\text{g} \times 7 \text{ Tage} = 14,0 \text{ mg}$ (14 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$ + 14 Filmtabletten à $800 \mu\text{g}$)
 - Woche 6: $2 \times 1.200 \mu\text{g} \times 7 \text{ Tage} = 16,8 \text{ mg}$ (28 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$ + 14 Filmtabletten à $800 \mu\text{g}$)
 - Woche 7: $2 \times 1.400 \mu\text{g} \times 7 \text{ Tage} = 19,6 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$ + 14 Filmtabletten à $800 \mu\text{g}$)
 - Woche 8: $2 \times 1.600 \mu\text{g} \times 7 \text{ Tage} = 22,4 \text{ mg}$ (56 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$ + 14 Filmtabletten à $800 \mu\text{g}$)
 - Erhaltungsdosis: $2 \times 1.600 \mu\text{g} \times 309 \text{ Tage} = 988,8 \text{ mg}$ (618 Filmtabletten à $1.600 \mu\text{g}$)
- = 1.089,6 mg [280 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$ + 60 (inkl. Verwurf) Filmtabletten à $800 \mu\text{g}$ + 618 Filmtabletten à $1.600 \mu\text{g}$]
- Mindestverbrauch in den Folgejahren:
 - $2 \times 200 \mu\text{g} \times 365 \text{ Tage} = 146,0 \text{ mg}$ (730 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$)
 - Maximalverbrauch in den Folgejahren:
 - $2 \times 1.600 \mu\text{g} \times 365 \text{ Tage} = 1.168,0 \text{ mg}$ (730 Filmtabletten à $1.600 \mu\text{g}$)

Riociguat

Die empfohlene Anfangsdosis von Riociguat beträgt 1 mg dreimal täglich und wird alle zwei Wochen in Schritten von 0,5 mg dreimal täglich bis zu einer Maximaldosis von 2,5 mg dreimal täglich gesteigert (individualisierte Erhaltungsdosis). Kommt es während der Titrationsphase zu einem Abfall des systolischen Blutdrucks auf unter 95 mmHg und zu Symptomen einer Hypotonie, sollte die zu diesem Zeitpunkt verabreichte Dosis auf das vorherige Dosislevel reduziert werden (12). Der Minimal- bzw. Maximalverbrauch im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren berechnet sich demnach wie folgt:

- Mindestverbrauch im ersten Behandlungsjahr (Start der Titration mit anschließender Dosisreduktion auf die Anfangsdosis):
 - Wochen 1-2: $3 \times 1 \text{ mg} \times 14 \text{ Tage} = 42 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 1 mg)
 - Wochen 3-4: $3 \times 1,5 \text{ mg} \times 14 \text{ Tage} = 63 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 1,5 mg)
 - Erhaltungsdosis: $3 \times 1 \text{ mg} \times 337 \text{ Tage} = 1.011 \text{ mg}$ (1.011 Filmtabletten à 1 mg)

= 1.116 mg (1.053 Filmtabletten à 1 mg + 42 Filmtabletten à 1,5 mg)

- Maximalverbrauch im ersten Behandlungsjahr:

- Wochen 1-2: 3 x 1 mg x 14 Tage = 42 mg (42 Filmtabletten à 1 mg)
- Wochen 3-4: 3 x 1,5 mg x 14 Tage = 63 mg (42 Filmtabletten à 1,5 mg)
- Wochen 5-6: 3 x 2 mg x 14 Tage = 84 mg (42 Filmtabletten à 2 mg)
- Wochen 7-8: 3 x 2,5 mg x 14 Tage = 105 mg (42 Filmtabletten à 2,5 mg)
- Erhaltungsdosis: 3 x 2,5 mg x 309 Tage = 2.317,5 mg (927 Filmtabletten à 2,5 mg)

= 2.611,5 mg (42 Filmtabletten à 1 mg + 42 Filmtabletten à 1,5 mg + 42 Filmtabletten à 2 mg + 969 Filmtabletten à 2,5 mg)

- Mindestverbrauch in den Folgejahren:

- 3 x 1 mg x 365 Tage = 1.095 mg (1.095 Filmtabletten à 1 mg)

- Maximalverbrauch in den Folgejahren:

- 3 x 2,5 mg x 365 Tage = 2.737,5 mg (1.095 Filmtabletten à 2,5 mg)

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Sotatercept (Winrevair®) | 7.893,73 € (1 Durchstechflasche à 45 mg) | 7.444,44 € (1,77 € ^a ; 447,52 € ^b) |
| | 10.505,76 € (1 Durchstechflasche à 60 mg) | 9.907,30 € (1,77 € ^a ; 9.907,30 € ^b) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Ambrisentan (Festbetrag: AMBRISENTAN Mylan®) | 3.007,15 € (60 Filmtabletten à 5 mg) | 2.764,74 € (1,77 € ^a ; 240,64 € ^c) |
| | 3.134,59 € (60 Filmtabletten à 10 mg) | 2.881,78 € (1,77 € ^a ; 251,04 € ^c) |
| Bosentan (Festbetrag: BOSENTAN Basics®) | 1.425,00 € (56 Filmtabletten à 62,5 mg) | 1.311,41 € (1,77 € ^a ; 111,82 € ^c) |
| | 3.134,59 € (120 Filmtabletten à 125 mg) | 2.881,78 € (1,77 € ^a ; 251,04 € ^c) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|---|--|
| Macitentan (Festbetrag: OPSUMIT®) | 1.573,14 € (30 Filmtabletten à 10 mg) | 1.447,73 € (1,77 € ^a ; 123,64 € ^c) |
| Sildenafil (Festbetrag: SILDENAFIL ratiopharm PAH®) | 72,23 € (30 Filmtabletten à 20 mg) wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen | 65,64 € (1,77 € ^a ; 4,82 € ^c) |
| | 1.844,80 € (300 Filmtabletten à 20 mg) zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie) | 1.697,22 € (1,77 € ^a ; 145,81 € ^c) |
| Tadalafil (Festbetrag: TADALAFIL Heumann) | 37,84 € (12 Filmtabletten à 20 mg) wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen | 33,97 € (1,77 € ^a ; 2,10 € ^c) |
| | 814,17 € (120 Filmtabletten à 20 mg) zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie) | 748,90 € (1,77 € ^a ; 63,50 € ^c) |
| Iloprost (ILOPROST Zentiva®) | 3.392,84 € (168 x 1 ml Ampullen à 10 µg Lösung für einen Vernebler) | 3.227,81 € (1,77 € ^a ; 163,26 € ^b) |
| Epoprostenol (VELETRI®) | 236,04 € (1 x 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) | 205,84 € (1,77 € ^a ; 10,66 € ^b ; 17,77 € ^c) |
| Trepstinil (TREPSTINIL Tillomed®) | 4.911,43 € (1 x 50 mg Infusionslösung à 2,5 mg/ml) | 4.672,06 € (1,77 € ^a ; 237,60 € ^b) |
| | 9.322,72 € (1 x 100 mg Infusionslösung à 5 mg/ml) | 8.867,41 € (1,77 € ^a ; 453,54 € ^b) |
| | 15.555,41 € (1 x 200 mg Infusionslösung à 10 mg/ml) | 14.795,00 € (1,77 € ^a ; 758,64 € ^b) |
| Selexipag (UPTRAVI®) | 6.251,63 € (140 Filmtabletten à 200 µg) | 6.249,86 € (1,77 € ^a) |
| | 3.180,67 € (60 Filmtabletten à 800 µg) | 3.178,90 € (1,77 € ^a) |
| | 3.180,67 € (60 Filmtabletten à 1.600 µg) | 3.178,90 € (1,77 € ^a) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|---|
| Riociguat (ADEMPAS®) | 799,39 € (42 Filmtabletten à 1 mg) | 753,99 € (1,77 € ^a ; 43,63 € ^b) |
| | 1.585,68 € (84 Filmtabletten à 1 mg) | 1.496,69 € (1,77 € ^a ; 87,27 € ^b) |
| | 799,39 € (42 Filmtabletten à 1,5 mg) | 753,99 € (1,77 € ^a ; 43,63 € ^b) |
| | 799,39 € (42 Filmtabletten à 2 mg) | 753,99 € (1,77 € ^a ; 43,63 € ^b) |
| | 5.405,72 € (294 Filmtabletten à 2,5 mg) | 5.098,52 € (1,77 € ^a ; 305,43 € ^b) |
| Preisangaben nach Lauer-Taxe Stand 01.01.2026 a: Apothekenrabatt: 1,77 € b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: (13) | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Handelsformen und Apothekenverkaufspreise je Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe zum Stand vom 01.01.2026 entnommen (16). Zur Ermittlung der Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte wurden, sofern zutreffend, berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 € je Packung
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

In der Aufstellung wurden Packungen, die nicht im Vertrieb sind oder nur für den Einsatz im Krankenhaus gekennzeichnet sind, nicht aufgeführt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sotatercept (Winrevair®) | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Blutbild mit Bestimmung des Hb-Werts und der Thrombozytenzahl (Mechanisieretes Blutbild, EBM-Ziffer 32120) | 1. Jahr | |
| | | | 1 x je Zyklus (für 5 Zyklen) und danach 1 x alle 3-6 Monate | 6-8 |
| | | | Folgejahre | |
| | | | 1 x alle 3-6 Monate | 2-4 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|---|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Ambrisentan ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | | |
| Bosentan ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Leberfunktionstest ALT/GPT (EBM-Ziffer 32070) | 1. Jahr | |
| | | | 1 x vor Behandlungsbeginn und danach 1 x pro Monat | 13 |
| | | | Folgejahre | |
| | | | 1 x pro Monat | 12 |
| | | Leberfunktionstest AST/GOT (EBM-Ziffer 32069) | 1. Jahr | |
| | | | 1 x vor Behandlungsbeginn und danach 1 x pro Monat | 13 |
| | | | Folgejahre | |
| | | | 1 x pro Monat | 12 |
| Macitentan ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | | |
| Sildenafil ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | | |
| Tadalafil ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | | |
| Iloprost ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | I-NEB Vernebler | 1. Jahr | |
| | | | 1 | 1 |
| | | | Folgejahre | |
| | | 0 | 0 | |
| | | I-NEB Programm-Chip | 1. Jahr | |
| | | | 1 | 1 |
| Folgejahre | | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|---|---|
| | | | 0 | 0 |
| | | I-NEB Medikamentenkammer | 1 x alle 6 Monate | 2 |
| | | I-NEB Mundstück | 1 x alle 6 Monate | 2 |
| Epoprostenol ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 1. Jahr | |
| | | | 2 | 2 |
| | | | Folgejahre | |
| | | 0 | 0 | |
| | | CADD Medikamentenkassette | 1 x alle 2 Tage | 182,5 |
| Treprostnil s.c. ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Infusionspumpe | 1. Jahr | |
| | | | 2 | 2 |
| | | | Folgejahre | |
| | | 0 | 0 | |
| | | Medikamentenkassette | 1 x alle 3 Tage | 121,7 |
| Treprostnil i.v. ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 1. Jahr | |
| | | | 2 | 2 |
| | | | Folgejahre | |
| | | 0 | 0 | |
| | | CADD Medikamentenkassette | 1 | 365 |
| Selexipag ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | | |
| Riociguat ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | | |
| <p>a: Im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie</p> <p>b: Entweder als Therapieeskalation (Teilpopulation A) oder im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie (Teilpopulation B)</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Hb-Wert: Hämoglobin-Wert; i.v.: intravenös; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; s.c.: subkutan; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p> <p>Quelle: (13)</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Sotatercept

Gemäß Fachinformation sind der Hämoglobin (Hb)-Wert und die Thrombozytenzahl vor jeder der ersten fünf Dosen von Sotatercept zu überwachen. Danach sollten der Hb-Wert und die Thrombozytenzahl alle drei bis sechs Monate überprüft und die Dosis bei Bedarf angepasst werden (1). Die Kosten für ein Blutbild mit Bestimmung des Hb-Werts und der Thrombozytenzahl belaufen sich auf 0,50 € (Mechanisiertes Blutbild, Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]-Ziffer 32120) (17). Im ersten Behandlungsjahr fällt diese zusätzliche GKV-Leistung insgesamt 6- bis 8-mal an:

- 5 zusätzliche GKV-Leistungen jeweils vor jedem der ersten 5 Zyklen, d. h. in den ersten 12 Wochen der Behandlung (3 Wochen x 4 Zyklen = 12 Wochen), und
- 1-3 zusätzliche GKV-Leistungen in den verbleibenden 40 Wochen (entspricht rund 9 Monaten).

In den Folgejahren ist ein Blutbild mit Bestimmung des Hb-Werts und der Thrombozytenzahl bei einem drei- bis sechs-monatigen Intervall 2- bis 4-mal erforderlich.

Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich somit zusätzliche GKV-Kosten für Sotatercept von 3,00 € (6 x 0,50 €) bis 4,00 € (8 x 0,50 €). In den Folgejahren fallen zusätzliche GKV-Kosten von 1,00 € (2 x 0,50 €) bis 2,00 € (4 x 0,50 €) an.

Bosentan

Bei der Anwendung von Bosentan sind dosisunabhängige Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte (Aspartat- und Alanin-Aminotransferase [AST und/oder ALT]) assoziiert. Demnach müssen die Leber-Aminotransferasewerte vor Behandlungsbeginn und danach während der Behandlung mit Bosentan monatlich gemessen werden (4).

Iloprost

Für die Anwendung von Iloprost ist ein Inhalationsgerät (Vernebler) notwendig. Gemäß Fachinformation kommen die Inhalationsgeräte Breelib, I-Neb AAD, sowie Venta-Neb infrage, wobei für den Breelib-Vernebler kein Preis in der Lauer-Taxe hinterlegt ist. Der Venta-Neb-Vernebler ist nur für die Gabe von 2-ml-Ampullen à 10 µg/ml geeignet, während das I-Neb AAD-Inhalationsgerät für 1-ml-Ampullen passend ist (8). Da für jede Einzelinhalation eine neue Ampulle benötigt wird, ist der Verbrauch von Iloprost bei Verwendung des I-Neb AAD-Inhalationsgeräts geringer und damit wirtschaftlicher. Auch der G-BA hat in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Riociguat die Kosten für den I-Neb AAD-Vernebler exemplarisch herangezogen (18). Die Kosten für den I-Neb AAD-Vernebler liegen nach Angabe der Lauer-Taxe bei 3.500,00 € und fallen einmalig an (16). Die Anwendung des I-Neb AAD-Verneblers erfordert außerdem einen Programm-Chip zur Steuerung der Dosierung. Die Kosten dafür belaufen sich auf 40,00 €. Zusätzlich fallen Verbrauchsmaterialien an, darunter eine Medikamentenkammer sowie ein Mundstück, welche

nach Angaben des Herstellers alle sechs Monate getauscht werden sollen (19). Pro Jahr liegen die Kosten bei 80,00 € (2 x 40,00 €) für das I-Neb-Mundstück und bei 320,00 € (2 x 160,00 €) für die I-Neb-Medikamentenkammer. Insgesamt ergeben sich somit zusätzliche GKV-Kosten für Iloprost in Höhe von 3.940,00 € im ersten Behandlungsjahr, sowie von 400,00 € in den darauffolgenden Jahren.

Epoprostenol

Die Anwendung von Epoprostenol erfolgt als intravenöse Dauerinfusion und erfordert daher eine tragbare Infusionspumpe. In der Fachinformation sind drei für die Anwendung von Epoprostenol (VELETRI®) geeignete Pumpen angeführt: CADD-Legacy 1, CADD-Legacy PLUS und CADD-Solis VIP (9). Unter diesen ist die CADD Legacy 1-Infusionspumpe, welche mit einem Preis von 4.547,08 € inkl. Mehrwertsteuer in der Lauer-Taxe gelistet ist, die wirtschaftlichste Option (16). Aus der Fachinformation von Treprostinil, das ebenfalls als Dauerinfusion verabreicht wird, ist zu entnehmen, dass Patient:innen stets über eine funktionsfähige Reservepumpe verfügen müssen, um mögliche Unterbrechungen bei der Arzneimittelzufuhr zu vermeiden (10). Für die GKV fallen somit einmalig Kosten für zwei Pumpen für die Anwendung von Epoprostenol an. Hinzu kommen außerdem Kosten für Verbrauchsmaterialien, darunter Medikamentenkassetten. Da die maximale Infusionsdauer von Epoprostenol 48 Stunden beträgt, muss die Medikamentenkassette spätestens alle zwei Tage erneuert werden, weshalb sich der jährliche Bedarf auf 182,5 Medikamentenkassetten beläuft. Nach Angabe der Lauer-Taxe liegt der Stückpreis für eine 100-ml-CADD-Medikamentenkassette bei 44,72 € inkl. Mehrwertsteuer (16). Insgesamt ergeben sich somit jährliche Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 17.255,60 € im ersten Behandlungsjahr und von 8.161,44 € in den Folgejahren.

Treprostinil

Treprostinil wird als kontinuierliche Dauerinfusion, entweder subkutan oder intravenös verabreicht. Die Anwendung von Treprostinil erfordert daher eine geeignete tragbare Infusionspumpe. In der Fachinformation von Treprostinil sind keine expliziten Empfehlungen für spezifische Pumpen angeführt. Aus der Literatur sind verschiedene mögliche Infusionspumpen für die subkutane Anwendung zu entnehmen, darunter die CADD-MS 3 Ambulatory Infusion Pump® (20, 21), sowie die MiniMed™- und I-Jet®-Infusionspumpen (22, 23). Der Hersteller von REMODULIN® empfiehlt neben dem CADD-MS® 3-Modell zudem die REMUNITY®-Infusionspumpe zur subkutanen Anwendung (United Therapeutics Corporation, 2024). Für keine dieser Pumpen ist ein Preis in der Lauer-Taxe gelistet, weshalb für die subkutane Anwendung von Treprostinil keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angeführt werden können.

Für die intravenöse Anwendung von Treprostinil sind ebenfalls keine expliziten Empfehlungen für bestimmte Pumpenmodelle aus der Fachinformation zu entnehmen. Jedoch werden folgende Anforderungen an eine Pumpe zur intravenösen Infusion angeführt (10):

- Klein und leicht

- Einstellbare Infusionsraten in Schritten von ca. 0,05 ml pro Stunde
- Typische Flussraten zwischen 0,4 ml und 2 ml pro Stunde
- Warnsignale für Blockierungen und Anzeigen für leere Batterien, Programmierfehler und mechanische Funktionsstörungen
- Innerhalb von $\pm 6\%$ der vorprogrammierten Infusionsrate oder der stündlichen Dosis akkurat
- Überdrucksteuerung
- Pumpbehälter aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Glas

Diese Anforderungen werden von der CADD Legacy 1-Infusionspumpe, welche auch für die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Epoprostenol herangezogen wurde, erfüllt. Aus diesem Grund wird die CADD Legacy 1-Infusionspumpe zur Ermittlung zusätzlicher GKV-Kosten für Treprostinil angeführt. Die CADD Legacy 1-Infusionspumpe ist mit einem Preis von 4.547,08 € inkl. Mehrwertsteuer in der Lauer-Taxe gelistet (16). Da Patient:innen gemäß Fachinformation stets über eine funktionsfähige Reservepumpe verfügen müssen, um mögliche Unterbrechungen bei der Arzneimittelzufuhr zu vermeiden, fallen für die GKV einmalig Kosten für zwei Infusionspumpen an (10). Hinzu kommen außerdem Kosten für Verbrauchsmaterialien wie Medikamentenkassetten. Die maximale Infusionsdauer von Treprostinil beträgt 24 Stunden, so dass die Medikamentenkassette einmal täglich erneuert werden muss. Daher beläuft sich der jährliche Bedarf auf 365 Medikamentenkassetten. Nach Angabe der Lauer-Taxe liegt der Stückpreis für eine 100-ml-CADD-Medikamentenkassette bei 44,72 € inkl. Mehrwertsteuer (16). Insgesamt ergeben sich demnach jährliche Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 25.417,04 € im ersten Behandlungsjahr und von 16.322,87 € in den Folgejahren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|------------------------------------|
| Blutbild mit Bestimmung des Hämoglobin-Werts und der Thrombozytenzahl (Mechanisiertes Blutbild, EBM-Ziffer 32120) | 0,50 € |
| Leberfunktionstest ALT/GPT (EBM-Ziffer 32070) | 0,25 € |
| Leberfunktionstest AST/GOT (EBM-Ziffer 32069) | 0,25 € |
| I-NEB Vernebler | 3.500,00 € |
| I-NEB Programm-Chip (2,5 µg rot oder 5 µg violett) | 40,00 € |
| I-NEB Mundstück | 40,00 € |
| I-NEB Medikamentenkammer (2,5 µg rot oder 5 µg violett) | 160,00 € |
| CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 4.547,08 € ^a |
| CADD Medikamentenkassette 100 ml | 44,72 € ^b |
| <p>a: Der Preis berechnet sich aus dem Taxe-Einkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (4.249,61 €) zuzüglich der Mehrwertsteuer von 7 % (reduzierter Steuersatz gemäß Lauer-Taxe).</p> <p>b: Der Preis berechnet sich aus dem Taxe-Einkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (37,58 €) zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</p> <p>Quelle: (13, 16, 17)</p> | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog zum Stand des 1. Quartals 2026 sowie der Lauer-Taxe zum Stand vom 01.01.2026 entnommen (16, 17). Zusätzlich wurde die Mehrwertsteuer von 7 % für die CADD Legacy 1 Infusionspumpe (reduzierter Steuersatz gemäß Lauer-Taxe) und 19 % für die CADD Medikamentenkassetten berücksichtigt (16).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | |
|--|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sotatercept | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | |
| | | Blutbild mit Bestimmung des Hb-Werts und der Thrombozytenzahl (Mechanisieretes Blutbild, EBM-Ziffer 32120) | 3,00 €-4,00 € | |
| | | Folgejahre | | |
| | | 1x alle 3-6 Monate | 1,00 €-2,00 € | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Ambrisentan ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | | |
| Bosentan ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | |
| | | Leberfunktionstest ALT/GPT (EBM-Ziffer 32070) | 3,25 € | |
| | | Leberfunktionstest AST/GOT (EBM-Ziffer 32069) | 3,25 € | |
| | | Summe 1. Jahr | 6,50 € | |
| | | Folgejahre | | |
| | | Leberfunktionstest ALT/GPT (EBM-Ziffer 32070) | 3,00 € | |
| | | Leberfunktionstest AST/GOT (EBM-Ziffer 32069) | 3,00 € | |
| Summe Folgejahre | 6,00 € | | | |
| Macitentan ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | | |
| Sildenafil ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|--|---|---|
| Tadalafil ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | |
| Iloprost ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | I-NEB Vernebler | 1. Jahr: |
| | | | 3.500,00 € |
| | | I-NEB Programm-Chip | Folgejahre: |
| | | | 0,00 € |
| | | I-NEB Medikamentenkammer | 1. Jahr: |
| | | | 40,00 € |
| | | I-NEB Mundstück | Folgejahre: |
| | | | 0,00 € |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten | 1. Jahr: |
| | | | 3.940,00 € |
| | Folgejahre: | | |
| | 400,00 € | | |
| Epoprostenol ^b | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 1. Jahr: |
| | | | 9.094,17 € |
| | | | Folgejahre: |
| | | 0,00 € | |
| | | CADD Medikamentenkassette | 8.161,44 € |
| Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten | 1. Jahr: | | |
| | 17.255,60 € | | |
| | Folgejahre: | | |
| | 8.161,44 € | | |
| Treprostinil s.c. ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Infusionspumpe | n. a. |
| | | Medikamentenkassette | n. a. |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten | n. a. |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|--|---|---|
| Trepstinil i.v. ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 1. Jahr |
| | | | 9.094,17 € |
| | | CADD Medikamentenkassette | Folgejahre |
| | | | 0,00 € |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV-Kosten | 1. Jahr |
| | | | 16.322,87 € |
| Folgejahre | | | |
| 16.322,87 € | | | |
| Selexipag ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | |
| Riociguat ^a | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | Nicht zutreffend | |
| <p>a: Im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie b: Entweder als Therapieeskalation (Teilpopulation A) oder im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie (Teilpopulation B) ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Hb-Wert: Hämoglobin-Wert; i.v.: intravenös; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; n. a.: not available (nicht verfügbar); s.c.: subkutan; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Quelle: (13)</p> | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sotatercept | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | | |
| | | 169.924,16 € | 3,00 € - 4,00 € | 0,00 € | 169.927,16 € - 169.928,16 € |
| | | Folgejahre | | | |
| | | 172.387,02 € | 1,00 € - 2,00 € | 0,00 € | 172.388,02 € - 172.389,02 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Ambrisentan ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | | |
| | | 16.818,84 € - 17.605,91 € | 0,00 € | 0,00 € | 16.818,84 € - 17.605,91 € |
| | | Folgejahre | | | |
| | | 16.818,84 € - 17.530,83 € | 0,00 € | 0,00 € | 16.818,84 € - 17.530,83 € |
| Bosentan ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | | |
| | | 17.497,41 € | 6,50 € | 0,00 € | 17.503,91 € |
| | | Folgejahre | | | |
| | | 17.530,83 € | 6,00 € | 0,00 € | 17.536,83 € |
| Macitentan ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 17.614,05 € | 0,00 € | 0,00 € | 17.614,05 € |
| Sildenafil ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 6.194,85 € ^a | 0,00 € | 0,00 € | 6.194,85 € ^a |
| Tadalafil ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 4.555,81 € ^a | 0,00 € | 0,00 € | 4.555,81 € ^a |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | |
|--|---|---|--|---|--|--|
| Iloprost ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | | | |
| | | 42.076,81 € - 63.115,21 € | 3.940,00 € | 0,00 € | 46.016,81 € - 67.055,21 € | |
| | | Folgejahre | | | | |
| | | 42.076,81 € - 63.115,21 € | 400,00 € | 0,00 € | 42.476,81 € - 63.515,21 € | |
| Epoprostenol ^d | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | | | |
| | | 112.697,40 € - 187.829,00 € | 17.255,60 € | 0,00 € | 129.953,00 € - 205.084,60 € | |
| | | Folgejahre | | | | |
| | | 112.697,40 € - 187.829,00 € | 8.161,44 € | 0,00 € | 120.858,84 € - 195.990,44 € | |
| Treprostinil s.c. ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | | | |
| | | 100.309,13 € - 181.238,75 € | n. a. | 0,00 € | 100.309,13 € - 181.238,75 € ^b | |
| | | Folgejahre | | | | |
| | | 100.309,13 € - 181.238,75 € | n. a. | 0,00 € | 100.309,13 € - 181.238,75 € ^b | |
| Treprostinil i.v. ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | | | |
| | | 180.055,15 € - 377.568,40 € | 25.417,04 € | 0,00 € | 205.472,19 € - 402.985,44 € | |
| | | Folgejahre | | | | |
| | | 180.055,15 € - 377.568,40 € | 16.322,87 € | 0,00 € | 196.378,02 € - 393.891,27 € | |
| Selexipag ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | | | |
| | | 33.213,54 € - 48.421,29 € | 0,00 € | 0,00 € | 33.213,54 € - 48.421,29 € | |
| | | Folgejahre | | | | |
| | | 32.588,56 € - 38.676,62 € | 0,00 € | 0,00 € | 32.588,56 € - 38.676,62 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|---|--|---|--|
| Riociguat ^c | Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV | 1. Jahr | | | |
| | | 19.066,28 € - 19.521,11 € | 0,00 € | 0,00 € | 19.066,28 € - 19.521,11 € |
| | | Folgejahre | | | |
| | | 18.989,39 € - 19.509,77 € | 0,00 € | 0,00 € | 18.989,39 € - 19.509,77 € |
| <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 Therapieescalation (Teilpopulation A) oder im Rahmen der Weiterführung der individualisierten Therapie (Teilpopulation B)</p> <p>FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; n. a.: not available (nicht verfügbar); PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; s.c.: subkutan; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p> <p>Quelle: (13)</p> | | | | | |

In Tabelle 3-17 sind die Kosten der jeweiligen Monotherapien dargestellt. Aufgrund der patientenindividuellen Hintergrundtherapie (sowohl in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch innerhalb der zVT) wird auf die Darstellung der Kosten der möglichen Kombinationstherapien verzichtet.

Für die Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten von Sotatercept sowie der zVT-Arzneimittel Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Epoprostenol, Treprostinil, Selexipag und Riociguat wurde entweder die wirtschaftlichste Packungsgröße oder der Festbetrag herangezogen. Bei Sildenafil und Tadalafil wurde jedoch anstelle der wirtschaftlichsten Packungsgröße die zweckmäßigste Packungsgröße herangezogen. Die Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgrößen von Sildenafil (30 Filmtabletten à 20 mg) hätte für Patient:innen zur Folge, dass pro Jahr 36,5 Packungen benötigen würden. Bei Tadalafil würde die Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgröße (8 Filmtabletten à 20 mg) dazu führen, dass 91,25 Packungen pro Jahr benötigt würden. Beides ist nicht praktikabel und entspricht nicht der Versorgungsrealität, weshalb für die Kostenberechnung jeweils die zweckmäßigste Packungsgröße herangezogen wurde.

Mit Yuvanci[®] steht den Patient:innen, die Macitentan und Tadalafil erhalten, außerdem eine Fixdosiskombination aus Macitentan und Tadalafil zur Verfügung. Da die Jahrestherapiekosten

von Yuvanci® höher sind als die Summe aus den wirtschaftlichsten Packungen für Macitentan und Tadalafil, wurde Yuvanci® im Abschnitt 3.3 nicht dargestellt

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Die PAH ist nach wie vor eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und damit tödlich verlaufende Erkrankung, die für Patient:innen mit einem hohen Leidensdruck verbunden ist. Die Möglichkeiten der Umstellung oder Eskalation einer PAH-Therapie sind zum aktuellen Zeitpunkt stark begrenzt. Zwar stehen mit ERA, PDE5i, einem sGC-Stimulator, PCA und IP-Rezeptor-Agonisten fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung, diese können aber nur eingeschränkt kombiniert werden, da sie zum Teil Komponenten desselben Signalwegs ansteuern. Zudem ist der Austausch von Präparaten innerhalb eines Signalweges oft nicht zielführend (15).

In der bewertungsrelevanten Studie ZENITH, in die PAH-Patient:innen der WHO-FK III und IV mit hohem Mortalitätsrisiko eingeschlossen wurden, erhielten etwas mehr als die Hälfte eine parenterale Prostazyklin-Therapie, bei einem medianen Diagnosezeitraum von 7,68 Jahren (24). Sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm erhielten ca. 70 % der Patient:innen als Hintergrundtherapie eine Dreifachtherapie. Alle anderen Studienpatient:innen erhielten eine duale Hintergrundtherapie, welche der individuell maximal tolerierbaren PAH-Therapie entsprach. Die Erkrankung der Patient:innen war dementsprechend bereits fortgeschritten und gemäß Einschlusskriterien alle anderen verfügbaren Therapieoptionen bereits ausgeschöpft. Für diese Patient:innen stehen derzeit keine weiteren Optionen der Therapieeskalation zur Verfügung (15). Sotatercept ist der erste und einzige Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, die einen anderen Signalweg als bisher verfügbare PAH-Arzneimittel ansteuert. Sotatercept kann demnach als Add-on-Therapie ohne Umstellung der Medikation zu jeder Hintergrundtherapie (einschließlich parenteraler PCA) und zu jedem Zeitpunkt im Therapieverlauf hinzugefügt werden (25). Somit stellt Sotatercept eine notwendige Erweiterung der Therapielandschaft dar, insbesondere für Patient:innen, die mit den bereits verfügbaren Behandlungsoptionen austherapiert sind.

In der Studie ZENITH erwies sich Sotatercept als gut verträglich. Vier Studienpatient:innen brachen im Placebo-Arm die Therapie ab, unter Sotatercept kam es bis zum relevanten Datenschnitt (Database Cutoff Date vom 26. Juli 2024, siehe hierzu auch Modul 4) zu keinem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) (24). Im Zeitraum nach dem Datenschnitt bis zum Dokumentationsende der Studie wurde die Teilnahme an der Studie von

einem:einer Patient:in im Sotatercept-Arm aufgrund eines UE abgebrochen (26). Dies deckt sich mit den in anderen Studien mit Sotatercept beobachteten, niedrigen Abbruchraten (27).

Versorgungssituation mit zVT

In Deutschland erfolgt die Versorgung von Patient:innen mit PAH-Arzneimitteln, darunter ERA, PDE5i, sGC-Stimulatoren, PCA und IP-Rezeptor-Agonisten, trotz der Schwere der Erkrankung überwiegend ambulant. Der stationäre Anteil an der medikamentösen PAH-Therapie ist hingegen gering.

Patientenpräferenz

Aufgrund der Verabreichung von Sotatercept als subkutane Injektion alle drei Wochen ist von einer deutlich besseren Compliance im Vergleich zu einer täglichen (z. B. Ambrisentan, Macitentan, Tadalafil) oder mehrmals täglichen oralen Einnahme (z. B. Bosentan, Sildenafil, Selexipag, Riociguat) auszugehen. Zudem ist die Anwendung von Sotatercept wesentlich komfortabler im Vergleich zu PCA, deren Applikation als subkutane oder intravenöse Dauerinfusion mit einem großen Aufwand für Patient:innen, etwa aufgrund der regelmäßig erforderlichen Wechsel der Infusionen sowie der aseptischen Vorbereitung der Infusionslösungen, verbunden ist (9, 10).

Kontraindikationen gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation

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

Patienten mit einer konstanten Thrombozytenzahl $< 50,0 \times 10^9/l$ vor Beginn der Behandlung.

Therapieabbrüche

In der Studie ZENITH haben vier Patient:innen im Placebo-Arm die Therapie abgebrochen. Unter Sotatercept traten keine Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf (siehe hierzu auch Modul 4,(24)). Dementsprechend ist von einer geringen Abbruchrate unter einer Therapie mit Sotatercept auszugehen.

Versorgungsbereich

Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV werden primär ambulant behandelt. Dementsprechend erfolgt auch der Einsatz von Sotatercept hauptsächlich ambulant. Der Umfang des Einsatzes von Sotatercept im stationären Bereich wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als vernachlässigbar angesehen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten für Sotatercept zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die für den Abschnitt 3.3 herangezogenen Quellen umfassen vornehmlich die Fachinformationen der angeführten Arzneimittel (1, 3-12). Die Berechnung der Kosten basiert auf aktuellen Informationen der Lauer-Taxe (16). Für die Angaben zu den Versorgungsanteilen wurde auf den klinischen Studienbericht der Studie ZENITH zurückgegriffen (24, 26). Sämtliche Quellen sind im Textverlauf konkret benannt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation Winrevair® (Sotatercept) 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Januar 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Sotatercept (Pulmonale arterielle Hypertonie). 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

- 11277/2025-03-06_AM-RL-XII-XIIa_Sotatercept_D-1104_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.09.2025]
3. Mylan Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Ambrisentan Mylan 5 mg und 10 mg Filmtabletten. Stand der Information: März 2024.
 4. Basics GmbH. Fachinformation BOSENTAN BASICS 62,5 mg/125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2024.
 5. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Opsumit® (Macitentan) 10 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2025.
 6. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2022.
 7. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Tadalafil Heumann 20 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2023.
 8. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Iloprost Zentiva 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler. Stand der Information: Dezember 2022.
 9. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation VELETRI® (Epoprostenol) 0,5 mg/-1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
 10. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Treprostinil Tillomed 10 mg/ml Infusionslösung. Stand der Information: Mai 2025.
 11. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Uptravi® (Selexipag) 200/400/600/800/1.000/1.200/1.400/1.600 Mikrogramm Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2024.
 12. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas® (Riociguat) 0,5 mg/-1 mg/-1,5 mg/-2 mg/-2,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2025.
 13. MSD Sharp & Dohme GmbH. Herleitung der Jahrestherapiekosten. 2026.
 14. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 13.01.2026]
 15. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2022;61(1).
 16. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0. Stand: 01.01.2026. 2026. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>. [Zugriff am: 12.01.2026]
 17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2026. 2026. Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>. [Zugriff am: 02.01.2026]
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6829/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.10.2025]
 19. Philips Respiroics. I-neb AAD System Gebrauchsanleitung. 2012 [cited 2025 06.11.]; Verfügbar unter: https://eu-data.manualslib.com/pdf/de/pdf2/10/962/96164-philips/respiroics_ineb_aad_system.pdf?89636bdaa3069b079b606486eeb1deff

20. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):239-48.
21. Skoro-Sajer N, Gerges C, Balint OH, Kohalmi D, Kaldararova M, Simkova I, et al. Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2018;104(14):1195-9.
22. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002;165(6):800-4.
23. Waligóra M, Żuławska B, Tomaszewski M, Roset P, Kopeć G. Patient Satisfaction with a Dedicated Infusion Pump for Subcutaneous Treprostinil to Treat Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Personalized Medicine.* 2023;13(3):423.
24. Merck S, Dohme Llc. Rahway NJU. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Maximum Tolerated Background Therapy in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) World Health Organization (WHO) Functional Class (FC) III or FC IV at High Risk of Mortality (26-FEB-2025). 2025.
25. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1478-90.
26. Merck S, Dohme Llc. Rahway NJU. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Maximum Tolerated Background Therapy in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) World Health Organization (WHO) Functional Class (FC) III or FC IV at High Risk of Mortality (10-JUL-2025). 2025.
27. Preston IR, Badesch DB, Ghofrani H-A, Gibbs JS, Gomberg-Maitland M, Hoeper M, et al., editors. SOTERIA in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Long-term Follow-up in SOTERIA. European Respiratory Society (ERS) International Congress; 2025; Amsterdam, The Netherlands.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. der Produktinformation von Winrevair® (Stand: Januar 2026) entnommen worden (1).

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 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.

Tabelle 3-18: 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.

Tabelle 3-19: 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 | Set enthält 2 x 60-mg- Durchstechflaschen |
| 139,0 – 146,0 | 2,0 | |
| 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.
- 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 ml/min/1,73 m²) 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.

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 Verfalldatum nicht überschritten hat. Das Pulver sollte weiß bis cremefarben sein und kann in Form eines unversehrten Pulverkuchens oder in Bruchstücken vorliegen.
- 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.

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 HIV, portaler Hypertonie, Bilharziose oder 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).

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen entweder in STELLAR oder ZENITH waren Epistaxis (45,3 %), Kopfschmerzen (26,7 %), Teleangiektasie (25,6 %), Diarrhoe (25,6 %), erhöhtes Hämoglobin (15,1%), Thrombozytopenie (15,1 %), Schwindelgefühl (14,7 %), Rückenschmerzen (14 %), Ausschlag (12,3 %) und Zahnfleischbluten (10,5%).

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (< 1,2 %), Epistaxis (< 1,2 %) und Schwindelgefühl (< 1,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren Epistaxis und Teleangiektasie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Sotatercept wurde in den pivotalen placebokontrollierten Studien STELLAR und ZENITH bewertet, die 163 bzw. 86 Patienten mit PAH einschlossen, die mit Sotatercept behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Behandlungsdauer mit Sotatercept betrug 313 Tage bei STELLAR und 434,5 Tage bei ZENITH.

Tabelle 3-20 zeigt die Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten klinischen Studien und nach der Markteinführung mit Sotatercept berichtet wurden. Diese sind in der nachstehenden Tabelle nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) und sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-20: Nebenwirkungen

| Systemorganklassen | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---------------|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig | Harnwegsinfektionen |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr häufig | Thrombozytopenie ^{1,2} Hämoglobin erhöht ¹ |
| Erkrankungen des Nervensystems | Sehr häufig | Schwindelgefühl Kopfschmerz |
| Herzerkrankungen | Nicht bekannt | Perikarderguss ¹ |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Sehr häufig | Epistaxis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Diarrhoe Zahnfleischbluten ³ |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Sehr häufig | Teleangiektasie ¹ Ausschlag |
| | Häufig | Erythem |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Sehr häufig | Rückenschmerzen ³ |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Jucken an der Injektionsstelle |
| Untersuchungen | Häufig | Erhöhter Blutdruck ^{1,4} |
| ¹ Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen ² Beinhaltet „Thrombozytopenie“ und „verminderte Thrombozytenzahl“ ³ Die Häufigkeitskategorie basiert auf ZENITH ⁴ Beinhaltet „Hypertonie“, „Blutdruck diastolisch erhöht“ und „Blutdruck erhöht“ | | |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Hämoglobin-Werte

In STELLAR wurden erhöhte Hb-Werte („Hämoglobin erhöht“ und „Polyzythämie“) bei 8,6 % der Patienten unter Sotatercept berichtet. Basierend auf Labordaten traten moderate Anstiege

der Hb-Werte ($> 1,24$ mmol/l [2 g/dl] über der oberen Normgrenze, ULN) bei 15,3 % der Patienten unter Sotatercept auf.

In ZENITH wurden erhöhte Hb-Werte bei 15,1 % der Patienten unter Sotatercept berichtet. Basierend auf Labordaten traten moderate Erhöhungen der Hb-Werte bei 7,1 % der Patienten unter Sotatercept auf.

Anstiege der Hb-Werte wurden durch Dosisanpassungen kontrolliert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Thrombozytopenie

In STELLAR wurde Thrombozytopenie („Thrombozytopenie“ und „verminderte Thrombozytenzahl“) bei 10,4 % der Patienten unter Sotatercept berichtet. Bei 2,5 % der Patienten unter Sotatercept trat eine starke Verringerung der Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ auf. Bei Patienten, die zusätzlich eine Prostazyklin-Infusion erhielten, wurde häufiger über Thrombozytopenie berichtet (21,5 %) als bei Patienten, die keine Prostazyklin-Infusion erhielten (3,1 %).

In ZENITH wurde Thrombozytopenie bei 15,1 % der Patienten unter Sotatercept berichtet. Eine starke Verringerung der Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ trat bei 6,0 % der Patienten unter Sotatercept auf. Thrombozytopenie wurde nur bei Patienten berichtet, die auch eine Prostazyklin-Infusion erhielten (24,5 %).

Thrombozytopenie konnte durch Dosisanpassungen kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Teleangiektasien

In STELLAR wurde Teleangiektasie bei 16,6 % der Patienten unter Sotatercept beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 18,6 Wochen. Therapieabbrüche aufgrund von Teleangiektasie traten bei 1 % der Patienten in der Sotatercept-Gruppe auf.

In ZENITH wurde Teleangiektasie bei 25,6 % der Patienten unter Sotatercept beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 12,8 Wochen. Es gab keine Therapieabbrüche aufgrund von Teleangiektasie in der Sotatercept-Gruppe.

Erhöhter Blutdruck

In STELLAR wurde erhöhter Blutdruck bei 4,3 % der Patienten unter Sotatercept berichtet. Bei Patienten unter Sotatercept stieg der mittlere systolische Blutdruck gegenüber dem Ausgangswert um 2,2 mmHg und der diastolische Blutdruck um 4,9 mmHg nach 24 Wochen.

In ZENITH wurde erhöhter Blutdruck bei 2,3 % der Patienten unter Sotatercept berichtet. Bei Patienten unter Sotatercept stieg der mittlere systolische Blutdruck gegenüber dem Ausgangswert um 3,1 mmHg und der diastolische Blutdruck um 5,1 mmHg nach 24 Wochen.

Perikarderguss

Fälle von neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Perikardergüssen (einschließlich Perikardtamponade) wurden bei mit Sotatercept behandelten Patienten berichtet, trotz verbesserter oder stabiler PAH-Hämodynamik. Die meisten Fälle wurden bei Patienten mit PAH im Zusammenhang mit Bindegewebserkrankungen, mit bereits bestehendem Perikarderguss oder beidem berichtet; die meisten erhielten zudem Prostazyklin-Analoga.

Ältere Patienten

Mit Ausnahme von Blutungsereignissen (eine kollektive Gruppe von unerwünschten Ereignissen mit klinischer Bedeutung) gab es keine Unterschiede in der Sicherheit zwischen den Subgruppen der < 65-Jährigen und der ≥ 65-Jährigen.

In STELLAR traten Blutungsereignisse häufiger in der älteren Sotatercept-Subgruppe auf (52 % versus 31,9 % bei Patienten < 65 Jahren); es gab jedoch kein nennenswertes Ungleichgewicht zwischen den Alterskategorien für ein spezifisches Blutungsereignis. Bei 3,6 % der Patienten < 65 Jahren und bei 8,0 % der Patienten ≥ 65 Jahre, die Sotatercept erhielten, kam es zu schwerwiegenden Blutungen.

In ZENITH traten Blutungsereignisse häufiger in der älteren Sotatercept-Subgruppe auf (73,3 % versus 60,7 % bei Patienten < 65 Jahre). Bei 3,6 % der Patienten < 65 Jahre und bei 13,3 % der Patienten ≥ 65 Jahre, die Sotatercept erhielten, kam es zu schwerwiegenden Blutungen.

Langzeitsicherheitsdaten

Langzeitsicherheitsdaten stehen aus gepoolten klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien (n = 431) zur Verfügung. Die mediane Dauer der Exposition betrug 657 Tage. Das Sicherheitsprofil ähnelte im Allgemeinen dem in der pivotalen STELLAR-Studie beobachteten Sicherheitsprofil.

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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt B** der Produktinformation von Winrevair[®] entnommen worden (1).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt C** der Produktinformation von Winrevair[®] entnommen worden (1).

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSUR)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

ANHANG IV aus PSUSA/00011076/202503 – PSUR

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG

DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/ zu den PSURs für Sotatercept zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Perikardergüssen aus klinischen Studien, der Literatur und spontanen Fallberichten – einschließlich in einigen Fällen eines engen zeitlichen Zusammenhangs mit einer Verbesserung des Funktionsstatus oder der Hämodynamik – sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Sotatercept und Perikarderguss zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Sotatercept enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Sotatercept der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Sotatercept enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt D** der Produktinformation von Winrevair[®] entnommen worden, dem EU-Risk-Management-Plan sowie dem European Public Assessment Report (EPAR) (1, 2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Zulassungsinhaber (Marketing Authorisation Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Die nachfolgende Information ist dem Europäische Union (EU) RMP, freigegeben am 27. Juni 2024, Version 1.0 von Sotatercept entnommen worden (2).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:

Dieser RMP ist nicht mit einer zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahme (Additional Risk Minimisation Measure, ARMM) verbunden. Um die wichtigsten Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Arzneimittels auszuräumen, sind routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen, wie in Teil V.1 des EU RMPs beschrieben, ausreichend.

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen am Anfang sowohl in Fach- als auch Gebrauchsinformation entsprechend aufgenommen. Sie betreffen alle Risikoelemente gleichermaßen, d. h. die wichtigen identifizierten Risiken, die potenziellen Risiken und auch die Risiken durch fehlende Informationen.

Informationen am Anfang der Fachinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht erforderlich.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) bzw. den Anhängen I und II der Produktinformation zur Zeit der Erstellung des Dossiers von Winrevair® entnommen. Zusätzlich wurde für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 die Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plan sowie der EPAR verwendet (1, 2).

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhänge I-III): WINREVAIR®. Stand: Januar 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). EU RISK MANAGEMENT PLAN, VERSION 1.0 for WINREVAIR® 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Num- mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|------------------|--|--|--|
| Nicht zutreffend | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben zu ärztlichen Leistungen entstammen der aktuellen Fachinformation für Winrevair[®] mit dem Stand Januar 2026 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation Winrevair® (Sotatercept) 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Januar. 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

| Nummer | Studientitel | Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a | Status | Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV | Zulassungsstudie [ja/nein] | Quelle SAS-Auszug | Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen | Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen |
|--|--------------|--|--------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|---|--|
| Nicht zutreffend | | | | | | | | |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In; NCT: National Clinical Trial-Nummer | | | | | | | | |

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.