

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

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

Sotatercept (Winrevair[®])

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

Pulmonale Arterielle Hypertonie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.02.2026

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	78
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	82
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	90
4.3.1.3.1.3	Nebenwirkungen - RCT.....	114
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	139
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	141
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	147
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	152
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	152
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	152
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	152
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	153
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	153
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	156
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	156
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	156
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	157
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	158
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	159
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	160
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	160
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	160
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	161
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	162
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	162
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	163
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	164
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	164
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	165
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	168
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	170
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	170
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	170
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	170
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	170
4.6	Referenzliste.....	172

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche	177
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	181
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	183
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	184
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	193
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	203
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	220

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie ZENITH.....	20
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	30
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	40
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	46
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 8.0	53
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Teilpopulation mit WHO-FK IV – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation mit WHO-FK IV (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-16: Übersicht über die Datenschnitte der Studie ZENITH	75
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	82
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, Patient:innen mit WHO-FK III oder IV und hohem Mortalitätsrisiko).....	85
Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (in der Studie als primäre Analyse geplant) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung.....	91
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-27: Einzelkomponenten des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD.....	96
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Analyse mit einer MID von 33 Metern)	99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWD (Hodge-Lehman Location Shift/Wilcoxon Test) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	104
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Borg-Skala und EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten Borg-Skala.....	107
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten EQ-5D VAS	107
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung ≥ 15 % der Skalenspannweite des Pre-6MWD Dyspnoe-Wertes gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung ≥ 15 % der Skalenspannweite in der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	114
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	122
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	123
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	140
Tabelle 4-48: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-49: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-50: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-51: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-52: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZENITH)	149
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZENITH).....	149
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZENITH)	150

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZENITH)	151
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	153
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	154
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	154
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	155
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	155
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	158
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	159
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	159
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	159
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	162
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	169
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZENITH.....	194
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZENITH	204

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen	52
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (inklusive aller Todesfälle ^a) der Studie ZENITH.....	87
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (inklusive aller Todesfälle ^a) der Studie ZENITH (gesamte Studienpopulation, Patient:innen mit WHO-FK III oder IV und hohem Mortalitätsrisiko).....	88
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (ohne Todesfälle nach Transplantation oder Übergang in die LTFU-Studie SOTERIA) der Studie ZENITH (Sensitivitätsanalyse, in der Studie als primäre Analyse geplant)	89
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung der Studie ZENITH	94
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD der Studie ZENITH	100
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD der Studie ZENITH (ergänzende Analyse mit einer MID von 33 Metern)	101
Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für die 6MWD zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Abbildung 10: Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung: Kaplan-Meier-Kurve für den Pre-6MWD Dyspnoe-Wert gemäß Borg-Skala der Studie ZENITH	109
Abbildung 11: Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Studie ZENITH	111
Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Pre-6MWD Dyspnoe-Wert gemäß Borg-Skala zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Abbildung 14: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie ZENITH.....	118
Abbildung 15: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie ZENITH.....	119
Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse der Studie ZENITH	120

Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie ZENITH	121
Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasenbluten für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie ZENITH	128
Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pulmonale arterielle Hypertonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie ZENITH.....	129
Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH	132
Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH ..	133
Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pulmonale arterielle Hypertonie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH	134
Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH.....	137
Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pulmonale arterielle Hypertonie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH	138
Abbildung 25: Flow-Chart der Studie ZENITH (Database Cutoff Date 06. Juni 2025)	202

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke)
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
ASE	Asymptotischer Standardfehler
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body Mass Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLAD	Chronic Lung Allograft Dysfunction
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-19-Erkrankung)
CR10	10 Punkte Category Ratio scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DBL	Database Lock
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
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.
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDR	False Discovery Rate
FK	Funktionsklasse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
i. e.	Id est
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LTFU	Long-Term-Follow-Up
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)

Abkürzung	Bedeutung
n.s.	Nicht signifikant
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PCA	Prostazyklin-Analoga
PDE5i	Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PVR	Pulmonary Vascular Resistance (pulmonal-vaskulärer Widerstand)
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QTcF	Herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REVEAL	Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management
SAP	Statistischer Analyseplan
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
sGC	Soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von

Abkürzung	Bedeutung
	Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis 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 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patient:innen mit PAH der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Funktionsklasse (FK) IV.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen mit der WHO-FK IV.

Intervention

Die Applikation von Sotatercept erfolgt als subkutane (s.c.) Einzelinjektion. Für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen mit WHO-FK IV beträgt die empfohlene Initialdosis von Sotatercept einmalig 0,3 mg/kg Körpergewicht und sollte danach auf die empfohlene Zieldosis von 0,7 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen erhöht werden. Die Behandlung ist mit 0,7 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen fortzusetzen, sofern keine Dosisanpassungen erforderlich sind.

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2025-B-098 für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen der WHO-FK IV als zVT Epoprostenol in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) fest.

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 sowie auf Basis der Aussagen von Vertretern der Fachgesellschaften, eine individualisierte PAH-Therapie als angemessen 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:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA, i. e. Ambrisentan, Bosentan, Macitentan),
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5i, i. e. 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.

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).

Zur Begründung der zVT siehe auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers.

Für die Ermittlung des Zusatznutzens in Teilpopulation A liegt auf Seiten der Intervention keine geeignete Studie vor. Für Teilpopulation B liegt mit der Zulassungsstudie ZENITH eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich mit der zVT vor.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Absatz (Abs.) 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA sowie das Suchportal der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie ZENITH identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-FK IV	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sotatercept in Kombination mit einer medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie, Dosierung gemäß Fachinformation	Nicht E2

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E3 Vergleichsintervention	Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) • Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) • Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol) • Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) • Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (Riociguat) 	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) werden Analysen bezüglich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten angegeben. Die Analyseverfahren unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird unter Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend zu den Ergebnissen der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Patient:innen mit PAH WHO-FK IV auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region, sowie Subgruppen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifizierungsfaktoren dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Für die Studie ZENITH erfolgten zwei Datenschnitte. Gemäß Studienprotokoll war eine Interimanalyse und eine finale Analyse geplant. Aufgrund der sehr guten Ergebnisse der Interimanalyse wurde die Studie durch ein externes Data-Monitoring-Komitee aus ethischen

Gründen beendet, um allen Patient:innen eine Weiterführung oder Initiierung einer Behandlung mit Sotatercept zu ermöglichen. Daher entfiel die formal geplante finale Analyse. Es handelt sich somit bei der Interimanalyse vom 26. Juli 2024 um die einzige per Protokoll geplante Analyse. Diese wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse zu Studienende werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie ZENITH

Studie: ZENITH ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo		Zusatznutzen
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Mortalität									
Gesamtüberleben ^f									
Studienpopulation	86	8 (9,3)	Nicht erreicht	86	18 (20,9)	Nicht erreicht	0,40 [0,17; 0,93]	0,032	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen durch Übertragung des Studienergebnisses auf die Population der Patient:innen mit WHO-FK IV
Patienten mit WHO-FK IV	20	2 (10,0)	Nicht erreicht	24	5 (20,8)	Nicht erreicht	0,41 [0,08; 2,13]	0,287	
Morbidität									
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung ^g	20	4 (20,0)	Nicht erreicht	24	13 (54,2)	6,3	0,28 [0,09; 0,87]	0,028	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD (≥ 40 m)	20	15 (75,0)	2,8	24	9 (37,5)	8,3	3,04 [1,30; 7,15]	0,011	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala (≥ 15 % der Skalenspannweite)	20	12 (60,0)	24,14 [12,14; -]	24	9 (37,5)	39,14	1,97 [0,83; 4,68]	0,126	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)	18	13 (72,2)	24,21	22	7 (31,8)	36,86	1,65 [0,64; 4,22]	0,297	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen									
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>									
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	20	11 (55,0)	52,43	24	16 (66,7)	23,00	0,68 [0,31; 1,48]	0,332	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse	20	6 (30,0)	Nicht erreicht	24	13 (54,2)	23,14	0,42 [0,16; 1,12]	0,083	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	20	0 (0,0)	Nicht erreicht	24	1 (4,2)	Nicht erreicht	n.a. [n.a.; n.a.]	0,374	

Studie: ZENITH ^a	Sotatercept	Placebo	Sotatercept vs. Placebo	Zusatznutzen
<p>a: Database cutoff date: 26. Juli 2024</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set bei Endpunkten zur Wirksamkeit, All-Participants-as-Treated Population bei Endpunkten zur Sicherheit</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten. Mediane Ereigniszeit wird in Wochen für die Endpunkte Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala, Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS und UE dargestellt. Für alle anderen Endpunkte wird die mediane Ereigniszeit in Monaten dargestellt.</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Beinhaltet alle Todesfälle jeglicher Ursache bis zum Database Cutoff Date, einschließlich derjenigen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind</p> <p>g: Beinhaltet das erste Ereignis einer beurteilten und bestätigten Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung ≥ 24 Stunden, einer Lungentransplantation oder eines Todes jeglicher Ursache vor dem Database Cutoff Date. Beinhaltet alle vor dem Database Cutoff Date gemeldeten Todesfälle unabhängig einer Bewertung und unabhängig davon, ob sie während der Studie ZENITH oder danach aufgetreten sind</p> <p>6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term-Follow-Up; n.a.: nicht anwendbar; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation); VAS: Visuelle Analogskala</p>				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teilpopulation A:

Für eine Bewertung des Zusatznutzens in Teilpopulation A liegt keine geeignete Studie vor. In dieser Population ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA befürwortet die Verlängerung des Unterlagenschutzes mit der Begründung, dass Sotatercept im Vergleich zu bisherigen Therapien einen signifikanten klinischen Nutzen hat. Damit würdigt die Zulassungsbehörde die Bedeutung von Sotatercept für die Verbesserung der Patientenversorgung in PAH WHO-FK IV.

Teilpopulation B:

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Mortalitätsrisiko. Es ist folglich davon auszugehen, dass das Mortalitätsrisiko und daher die Ergebnisse zur Mortalität der Gesamtstudie auf die Teilpopulation mit WHO-FK IV übertragen werden können.

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

Morbidität

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

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

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Der Endpunkt bildet schwere Symptome ab. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie.

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

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

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

Zeit bis zur Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes

Hinsichtlich der Krankheitssymptomatik [Dyspnoe gemäß Borg 10 Punkte Category Ratio scale (CR10)-Skala] und des Gesundheitszustandes (VAS des EQ-5D) zeigt sich jeweils ein

numerisch positiver Effekt der Behandlung mit Sotatercept, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

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

Fazit

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

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

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

Die PAH ist trotz der aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen nach wie vor eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und letztlich tödlich verlaufende Erkrankung, die für betroffene Patient:innen mit einem hohen Leidensdruck einhergeht. Im Unterschied zu den aktuell verfügbaren Substanzklassen steht mit Sotatercept nun erstmals für Patient:innen mit WHO-FK IV ein Wirkstoff zur Verfügung, der über die Behandlung der Symptome der PAH hinaus auch kausal in die Pathophysiologie der PAH eingreift. Dabei steuert Sotatercept einen

vierten Signalweg an und ermöglicht sogar bei Patient:innen, die bisher verfügbare Therapieoptionen ausgeschöpft haben, umfangreiche klinisch relevante und für die Patient:innen unmittelbar spürbare Verbesserungen.

Durch eine Behandlung mit Sotatercept wird eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT erzielt. Auch das CHMP der EMA befürwortet die Verlängerung des Unterlagenschutzes mit der Begründung, dass Sotatercept im Vergleich zu bisherigen Therapien einen signifikanten klinischen Nutzen hat. Damit würdigt die Zulassungsbehörde die Bedeutung von Sotatercept für die Verbesserung der Patientenversorgung in PAH WHO-FK IV.

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Sotatercept in Kombination mit anderen

Therapien zur Behandlung der PAH im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen mit der WHO-FK IV.

Intervention

Die Applikation von Sotatercept erfolgt als s.c. Einzelinjektion. Für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen mit WHO-FK IV beträgt die empfohlene Initialdosis von Sotatercept einmalig 0,3 mg/kg Körpergewicht und sollte danach auf die empfohlene Zieldosis von 0,7 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen erhöht werden. Die Behandlung ist mit 0,7 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen fortzusetzen, sofern keine Dosisanpassungen erforderlich sind.

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2025-B-098 für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen der WHO-FK IV als zVT Epoprostenol in Kombination mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und PDE5i (Sildenafil, Tadalafil) fest (1).

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 (2) sowie auf Basis der Aussagen von Vertretern der Fachgesellschaften (3), eine individualisierte PAH-Therapie als angemessen 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),
- PCA (i. e. Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol),
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag),
- sGC-Stimulator (i. e. Riociguat).

Dies deckt sich mit der vom G-BA vergebenen zVT für Patient:innen mit PAH der WHO-FK II bis III (4).

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).

Zur Begründung der zVT siehe auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers.

Für die Ermittlung des Zusatznutzens in Teilpopulation A liegt auf Seiten der Intervention keine geeignete Studie vor. Für Teilpopulation B liegt mit der Zulassungsstudie ZENITH eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich mit der zVT vor.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (5). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (6).

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage von RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV.

Die Prüfintervention ist Sotatercept (Winrevair[®]), die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von einmalig zu Beginn 0,3 mg/kg Körpergewicht und danach 0,7 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen als s.c. Injektion angewendet wird (7).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2025-B-098 für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen der WHO-FK IV als zVT Epoprostenol in Kombination mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und PDE5i (Sildenafil, Tadalafil) fest (1).

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).

Daraus folgt, dass die Patient:innen der Teilpopulation A bei Einschluss in eine entsprechende Studie zum einen noch keinen Wirkstoff erhalten dürfen, der den Prostazyklin-Signalweg aktiviert, zum anderen müssen sie prinzipiell für eine Therapie mit Epoprostenol geeignet sein.

Teilpopulation B: Erwachsene Patient:innen mit pulmonaler arterieller Hypertonie 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).

Zur Begründung der zVT siehe auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers.

Für die Ermittlung des Zusatznutzens in Teilpopulation A liegt auf Seiten der Intervention keine geeignete Studie vor. Für Teilpopulation B liegt mit der Zulassungsstudie ZENITH eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich mit der zVT vor.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Sotatercept (Winrevair®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt wird (7).

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wird eine Suche nach dem Studientyp RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Bezüglich des Publikationstyps werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-FK IV	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Sotatercept in Kombination mit einer medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie, Dosierung gemäß Fachinformation (7)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) • PDE5i (Sildenafil, Tadalafil) • PCA (Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol) • Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) • sGC-Stimulator (Riociguat) 	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; PCA: Prostazyklin-Analoga; PDE5i: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor; sGC-Stimulator: Stimulator der löslichen Guanylatzyklase; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich

eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbank MEDLINE der Filter nach Lefebvre zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (8). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform OVID verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern¹ mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- CTIS

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B1 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum

¹ Auf die Suche in der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) wurde verzichtet (IQWiG, Arbeitspapier 2024).

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren werden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen

zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnisse oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben für den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ beziehungsweise STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-14 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (5). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (6).

Die folgende Tabelle 4-4 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteter Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung</u> • <u>Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD</u> • <u>Zeit bis zur Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes</u> <ul style="list-style-type: none"> – Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala – EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	In der identifizierten Studie wurden keine Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^a – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^a</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)
<p>a: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. 6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); CR10: 10 Punkte Category Ratio scale; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (9). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch vom IQWiG und G-BA als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (5, 6).

Das Überleben bzw. die Mortalität ist auch bei chronisch-progredienten Erkrankungen mit hohem Mortalitätsrisiko von großer Bedeutung.

Morbidität

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

Der kombinierte Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung setzt sich aus Komponenten aus verschiedenen Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammen:

Mortalität:

- Tod

Morbidität:

- Lungentransplantation
- Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung (≥ 24 Stunden)

Im Rahmen der Beratungsanforderung 2025-B-098 stuft der G-BA alle drei Komponenten als patientenrelevant ein (1).

Die Komponente „Tod“ umfasst Todesfälle jeglicher Ursache und ist damit patientenrelevant.

Lungentransplantationen sind schwere, mit erheblichen Risiken für Patient:innen behaftete, operative Eingriffe (10), jedoch bei PAH die letzte Therapiemöglichkeit, wenn eine medikamentöse Therapie nicht hinreichend anschlägt (2, 11). Es besteht ein hohes Risiko für das Auftreten von akuter Abstoßung und chronischem Transplantatversagen (12). Der Gefahr der Transplantatabstoßung kann nur durch eine lebenslange Einnahme von immunsupprimierenden Arzneimitteln entgegengewirkt werden, was wiederum mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen einhergeht (13). Langfristige Komplikationen sind z. B. das chronische Transplantatversagen (Chronic Lung Allograft Dysfunction, CLAD), welches eine dauerhafte Verschlechterung der Lungenfunktion bedingt (10, 14). Alle gängigen Leitlinien (2, 15) und das Concensus Statement der amerikanischen Fachgesellschaft (International Society for Heart and Lung Transplantation) (16, 17) sehen diese Therapieoption gleichermaßen nach Ausschöpfen aller anderen Therapieoptionen vor, falls die Patient:innen hierfür infrage kommen. Die Vergabe der Spenderorgane erfolgt sowohl in Deutschland als auch in anderen Ländern nach Dringlichkeit. Daher ist international von einer vergleichbaren Versorgungslage und Priorisierung auszugehen.

Eine Lungentransplantation wird nur vorgenommen, wenn eine erhebliche Verschlechterung der Krankheitsprogression vorliegt und medikamentöse Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind, daher ist diese Teilkomponente als schweres patientenrelevantes Symptom zu werten.

Bezüglich der Hospitalisierung merkt der G-BA an, dass sowohl die Gesamthospitalisierung als auch die „geeignete krankheitsspezifische Hospitalisierung mit dem Ziel der Erfassung eines spezifischen Schweregrades der Morbidität“ patientenrelevant sind sowie „regionale

Unterschiede und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext“ zu diskutieren sind (1).

Die Hospitalisierung aufgrund von Krankheitsprogression (≥ 24 Stunden) ist definiert als jegliches Ereignis, welches ursächlich aufgrund einer Verschlechterung der PAH zu einer stationären Aufnahme von mehr als 24 Stunden führt, bildet also die krankheitsspezifische Hospitalisierung ab.

In randomisierten kontrollierten Studien wird eine (ungeplante) Hospitalisierung stets als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) eingestuft und klassifiziert dieses Ereignis daher bereits mit einem hohen Schweregrad der Morbidität. In der Studie ZENITH werden für die Teilkomponente „Hospitalisierung aufgrund von Krankheitsprogression (≥ 24 Stunden)“ des primären Endpunkts nur Hospitalisierungen betrachtet, die länger als 24 Stunden andauern. Diese Zeitkomponente in der Operationalisierung der Hospitalisierung von mehr als 24 Stunden, setzt bei PAH-Patient:innen eine erhebliche Verschlechterung der Krankheitsprogression voraus, die mit ambulanten Maßnahmen nicht ausreichend behandelt werden kann. Entsprechend ist diese Teilkomponente als schweres patientenrelevantes Symptom zu werten.

Es ist grundlegend festzustellen, dass in allen Ländern eine Hospitalisierung strengen Kriterien unterliegt – das ärztliche Ermessen ist hierfür ausschlaggebend – und nicht willkürlich erfolgt. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass die begrenzten Ressourcen der jeweiligen Gesundheitssysteme verantwortungsbewusst eingesetzt werden müssen. Folglich ist davon auszugehen, dass ein:e Patient:in nur bei absoluter medizinischer Notwendigkeit vollstationär aufgenommen wird. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere dann gegeben, wenn die Länder eine vergleichbare Versorgungssituation aufweisen.

Der Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung ist der primäre Endpunkt der Studie ZENITH. Alle Einzelkomponenten bilden schwere Symptome ab; der Tod stellt dabei das schwerwiegendste mögliche Ereignis für Patient:innen dar. Entsprechend ist dieser Kompositendpunkt als schweres patientenrelevantes Symptom zu werten.

6-Minuten-Gehstrecke (6MWD)

Die 6MWD dient zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit. Dies ist für Patient:innen direkt erfahrbar und hat unmittelbar Auswirkungen auf Funktion und darauf, wie Aktivitäten wahrgenommen werden können.

Demzufolge ist die 6MWD ein patientenrelevanter Endpunkt. Dies konstatiert der G-BA auch in seinem Beschluss zur initialen Zulassung von Sotatercept (4) sowie in der Niederschrift zur Beratungsanforderung 2022-B-349 (18).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird zur Beurteilung des Zusatznutzens eine klinische Relevanzschwelle von 40 Metern herangezogen. Dies ist im Einklang mit Publikationen,

welche eine klinische Relevanzschwelle zwischen 33 und 42 Metern bei erwachsenen PAH-Patient:innen beschreiben (19-22). In einer systematischen Übersichtsarbeit von Moutchia et al. wird eine Minimal Important Difference (MID) von 33 Metern in der PAH über alle im Rahmen der Literaturrecherche festgelegten Subgruppenmerkmale [Alter, Geschlecht, Ethnie, PAH-Ätiologie, Body Mass Index (BMI), WHO-Funktionsklasse und PAH-Hintergrundtherapie sowie Baseline 6MWD-Wert] hergeleitet und anhand eines Registers validiert (23). In vergangenen Verfahren hat der G-BA eine klinische Relevanzschwelle von 40 Metern akzeptiert (24). Im Beschluss zur initialen Zulassung von Sotatercept folgt der G-BA dem IQWiG und zieht die Analyse mittels Hodges-Lehmann Location Shift heran und konstatiert „Da die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls hier bei 40,5 Meter lag, wird dieser Effekt als klinisch relevant eingeschätzt“ (4). Demzufolge ist davon auszugehen, dass 40 Meter bereits für Patient:innen mit WHO-FK II und III als klinisch relevant gelten und daher – auch aus Gründen der Verfahrenskonsistenz – als Responsekriterium herangezogen werden können. Bei der schwerer erkrankten Population der PAH-Patient:innen mit WHO-FK IV ist davon auszugehen, dass bereits eine geringe Verbesserung der Gehstrecke von hoher, klinischer Relevanz ist.

MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der vom G-BA bisher akzeptierten MID von 40 Metern und legt ergänzend Analysen mit der von Moutchia et al. (23) validierten MID von 33 Metern vor.

Dyspnoe gemäß Borg-Skala pre 6MWD-Test

Im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-349 stufte der G-BA die Dyspnoe als patientenrelevanten Endpunkt ein (18). Die Borg-Skala wird unmittelbar vor (pre) und nach (post) der Durchführung des 6MWD-Tests erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala pre 6MWD-Test präsentiert. Dies erfolgt vor dem Hintergrund, dass die Patient:innen während des 6MWD-Tests dazu angehalten werden, bis an ihr körperliches Limit zu gehen. Daher sind auch bei einer unterschiedlichen körperlichen Leistungsfähigkeit vergleichbare Werte hinsichtlich der Dyspnoe gemäß Borg-Skala post 6MWD-Test zu erwarten.

Patient:innen mit WHO-FK IV definieren sich unter anderem dadurch, dass sie bereits in Ruhe Dyspnoe haben können. Dies unterstreicht die Relevanz des Endpunktes Dyspnoe gemäß Borg-Skala pre 6MWD-Test für dieses schwer erkrankte Patientenkollektiv.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die EQ-5D VAS (25).

Der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS), wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller

Gesundheitszustand) ein. Entsprechend der methodischen Vorgaben der Formatvorlage werden im vorliegenden Dossier Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkte) dargestellt (26).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der identifizierten Studie ZENITH wurden keine Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Die Unerwünschten Ereignisse Gesamtraten umfassen

- Unerwünschte Ereignisse gesamt
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt [Systemorganklasse (SOC) und Preferred Terms (PT)], Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Generell werden diejenigen statistischen Methoden verwendet, die in der jeweiligen Studie präspezifiziert wurden. Sollten sachliche Gründe dagegensprechen (z. B. Anforderungen der Formatvorlage) wird eine andere geeignete Methode verwendet.

Auswertungspopulationen

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, ob eine Studienmedikation verabreicht wurde oder nicht.

Die FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte sowie patientenberichteter Endpunkte herangezogen.

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als die Gesamtheit aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Datenschnitte

Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie ZENITH bietet Abschnitt 4.3.1.2.1. Der präspezifizierte Datenschnitt der Interimanalyse wird als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet. Da die Studie nach der Interimanalyse aufgrund der positiven Ergebnisse abgebrochen wurde, um allen Patient:innen den Start der Therapie mit Sotatercept zu ermöglichen, handelt es sich dabei um den einzigen präspezifizierten Datenschnitt, der konfirmatorisch ausgewertet wurde. Die Patient:innen hatten nach der Interimanalyse die Möglichkeit in die LTFU-Studie SOTERIA überzutreten. Patient:innen des Kontrollarms konnten somit ebenfalls eine Therapie mit Sotatercept beginnen.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter zweiseitiger statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analyseverfahren unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine Analyseverfahren analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analyseverfahren zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenausprägungen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Die Bestimmung des Hazard Ratio (HR) inklusive zugehörigem zweiseitigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score-Test im Fall von null Patient:innen mit Ereignis in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells. Für die Korrektur von Bindungen wurde die Efron-Methode im Rahmen der Cox-Proportional-Hazards-Modelle angewandt.

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Ergänzende Darstellung zu den patientenberichteten Endpunkten

Für die patientenberichteten Endpunkte wird eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (Borg-Skala und EQ-5D VAS) ergänzend dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie

Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Studienverlauf.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Endpunkte	Darstellung der SOC, bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <i>und</i> Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patient:innen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik (27) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (28) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Wertes können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Analysen kontinuierlicher Endpunkte

Kontinuierliche Endpunkte werden anhand eines Wilcoxon-Tests ausgewertet. Als Schätzer für den medianen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wird der Hodges-Lehman Location Shift inklusive zugehörigem 95 %-KI mit zweiseitigem p-Wert dargestellt.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{7,8} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 25-27.

⁷ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁸ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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 Rahmen der Auswertung der Studie ZENITH wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung und den Endpunkt Gesamtüberleben präspezifiziert.

Bei beiden Endpunkten ist der Unterschied zur primären Analyse die Berücksichtigung von Ereignissen, die erst nach dem Ausscheiden der Patient:innen aus der Studie ZENITH auftraten.

Die Patient:innen, die in die LTFU-Studie SOTERIA wechselten, wurden in dieser weiterbeobachtet, d. h. es stehen aus dieser Studie Informationen zur Verfügung, die gemäß Präspezifizierung in der Studie ZENITH – je nach Definition der Analyse – berücksichtigt wurden.

Gesamtüberleben gemäß Definition in der Studie ZENITH

In der primären Analyse ist das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache bis zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates. Ausgenommen davon sind Patient:innen, die eine Lungentransplantation erhalten haben oder in die LTFU-Studie SOTERIA wechselten. Diese werden zum Zeitpunkt der Transplantation bzw. zum Zeitpunkt des Übertritts in die LTFU-Studie SOTERIA zensiert und eventuelle danach aufgetretene Ereignisse werden nicht berücksichtigt.

In der Sensitivitätsanalyse #1 (S1) wird das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache bis zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates. Auch Patient:innen, die eine Lungentransplantation erhalten haben, gehen mit in die Analyse ein. Die S1 beinhaltet auch Todesfälle, die nach Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA auftraten. Da sich die Präspezifizierung des Datenschnitts in der Studie ZENITH ausdrücklich auch auf die Todesfälle in der LTFU-Studie SOTERIA bezieht, ist der Datenschnitt für aus der Studie ZENITH übergetretene Patient:innen damit auch für die LTFU-Studie SOTERIA präspezifiziert.

Da im Rahmen der Nutzenbewertung regelhaft alle Todesfälle relevant sind, wird für das Dossier die S1 der Studie ZENITH als Hauptanalyse betrachtet und die primäre Analyse der Studie ergänzend dargestellt.

Es waren weitere Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Sensitivitätsanalyse #2 (Tipping Point Methode) wurde nicht durchgeführt, weil der sekundäre Endpunkt keine statistische Signifikanz erreicht hatte. Sensitivitätsanalyse #3 (Jump-to-Reference-Methode) führte bei Patient:innen mit WHO-FK IV zu keinem Unterschied, da nur bei Patient:innen mit WHO-FK III fehlende Nachbeobachtungszeiten vorlagen.

Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung gemäß Definition in der Studie ZENITH

In der primären Analyse ist die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zu einer Lungentransplantation, Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung ≥ 24 Stunden oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Dies umfasst für die Todesfälle auch Ereignisse, die nach dem Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind. Da sich die Präspezifizierung des Datenschnitts in der Studie ZENITH ausdrücklich auch auf die Ereignisse in der LTFU-Studie SOTERIA bezieht, ist der Datenschnitt für aus der Studie ZENITH übergetretene Patient:innen damit auch für die LTFU-Studie SOTERIA präspezifiziert.

Die Sensitivitätsanalyse #1 umfasst nur Ereignisse, die innerhalb der Studie ZENITH aufgetreten sind, Todesfälle nach Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA werden nicht berücksichtigt und die Patient:innen dementsprechend bei Übertritt zensiert.

Für die Sensitivitätsanalyse #2 (Retrieved Dropout Methode) war die Bedingung zur Durchführung nicht erfüllt. Die Sensitivitätsanalyse #3 (Jump-to-Reference Methode) wurde durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse #4 (Tipping Point Methode) war bereits für die Gesamtstudienpopulation nicht schätzbar und konnte daher auch für Patient:innen mit WHO-FK IV nicht durchgeführt werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte.

1. Im ersten Schritt wird ermittelt welche Endpunkte und zugehörige Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.
2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppen

Für die jeweils in Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentierten patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Tabelle 4-4) werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt sowie Subgruppen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifizierungsfaktoren.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese die in Tabelle 4-5 angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt. Für die betreffenden SOC und PT werden Subgruppen entsprechend des zuvor beschriebenen Vorgehens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Schritt 2: Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen

vorliegt (6). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

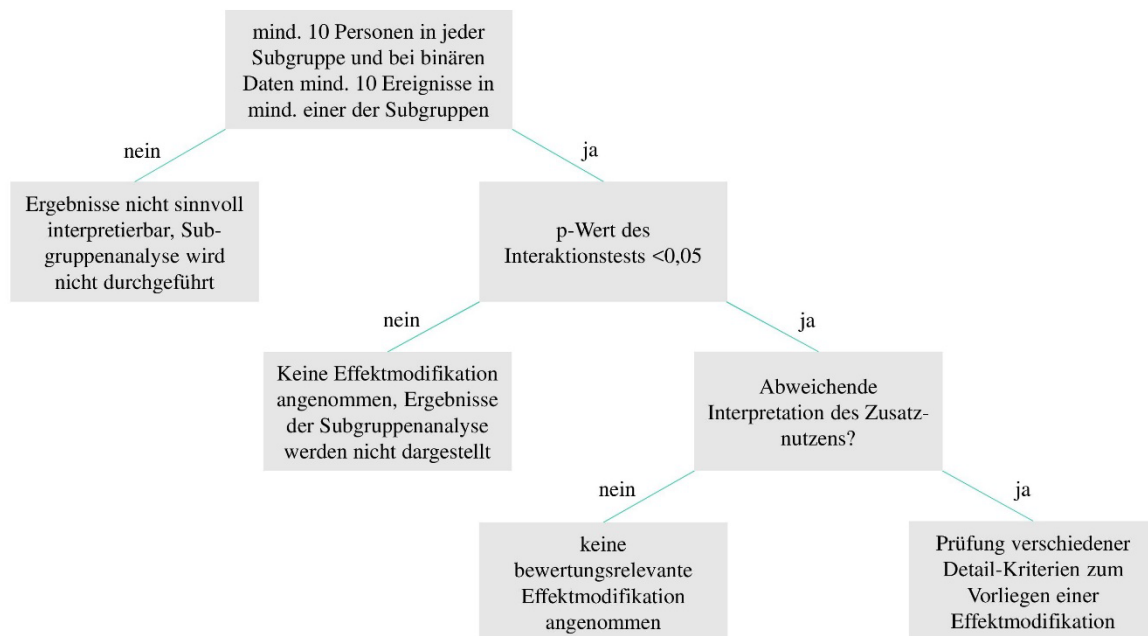


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Quelle: Eigene Darstellung

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppenausprägungen eingeschlossen ist und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 8.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-6 genannten Kriterien erfüllt sind (6). Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 8.0

Kriterien				
<ul style="list-style-type: none"> • Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppenausprägung enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$. • Des Weiteren müssen in mindestens einer Subgruppenausprägung mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$. 				
Erläuterung der Subgruppenausprägungen				
	Intervention		Kontrolle	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a
Subgruppenausprägung 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Subgruppenausprägung 2	N_3	n_3	N_4	n_4
a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten				
N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppe* erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood-Ratio-Tests.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.1.1.1.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Zielpopulation relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der Zielpopulation ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (29, 30):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden entsprechend der VerFO des G-BA (5) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Krankheitsschwere (REVEAL Lite 2.0 Risiko Score, 9 bis 10 vs. ≥ 11)
- Region (WHO-Stratum A vs. Rest der Welt)

dargestellt. Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich Subgruppen für die Stratifizierungsmerkmale durchgeführt, falls nicht bereits in den verpflichtenden Subgruppen (s. o.) inkludiert:

PAH-Subtyp (mit assoziierter Bindegewebserkrankung vs. ohne assoziierte Bindegewebserkrankung)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹¹. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹² oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹³ sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹⁴.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁵ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁶.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

¹¹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. *Journal of Statistical Software* 2023; 106(2):1-40.

¹⁶ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{17, 18, 19}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.

Für Teilpopulation A liegt bereits auf Seiten der Intervention keine geeignete Studie vor, daher ist ein indirekter Vergleich nicht möglich. Für Teilpopulation B liegt eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich vor. Daher wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

¹⁷ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁸ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Studie ZENITH	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 01. Dezember 2021- 18. Februar 2025 Database Cutoff Date/s: 26. Juli 2024, 18. Februar 2025	<u>Interventionsarm:</u> Initialdosis: 1 x 0,3 mg/kg Körpergewicht s.c. Sotatercept Erhaltungsdosis: 0,7 mg/kg Körpergewicht s.c. Sotatercept <u>Kontrollarm:</u> Placebo Jeweils zusätzlich zur Fortführung der PAH-Hintergrundtherapie
Neben der Studie ZENITH als RCT wird zusätzlich die nicht randomisierte, nicht vergleichende LTFU-Studie SOTERIA herangezogen (31). Die LTFU-Studie SOTERIA ist eine laufende Studie, die zuvor in anderen Sotatercept-Studien eingeschlossenen Patient:innen die Möglichkeit gibt, ihre Behandlung mit Sotatercept weiterzuführen oder zu initiieren. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die LTFU-Studie SOTERIA – wie in der Studie ZENITH präspezifiziert – für den Endpunkt Mortalität herangezogen LTFU: Long-Term-Follow-Up; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); s.c.: subkutan					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 15. Dezember 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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 in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 08. Januar 2026 in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sotatercept ergab insgesamt 80 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 11) wurden die verbleibenden 69 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 67 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Davon erfüllte eine Publikation zur Studie ZENITH die Einschlusskriterien für die Patientenpopulation: Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV (Tabelle 4-3, Abbildung 2).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

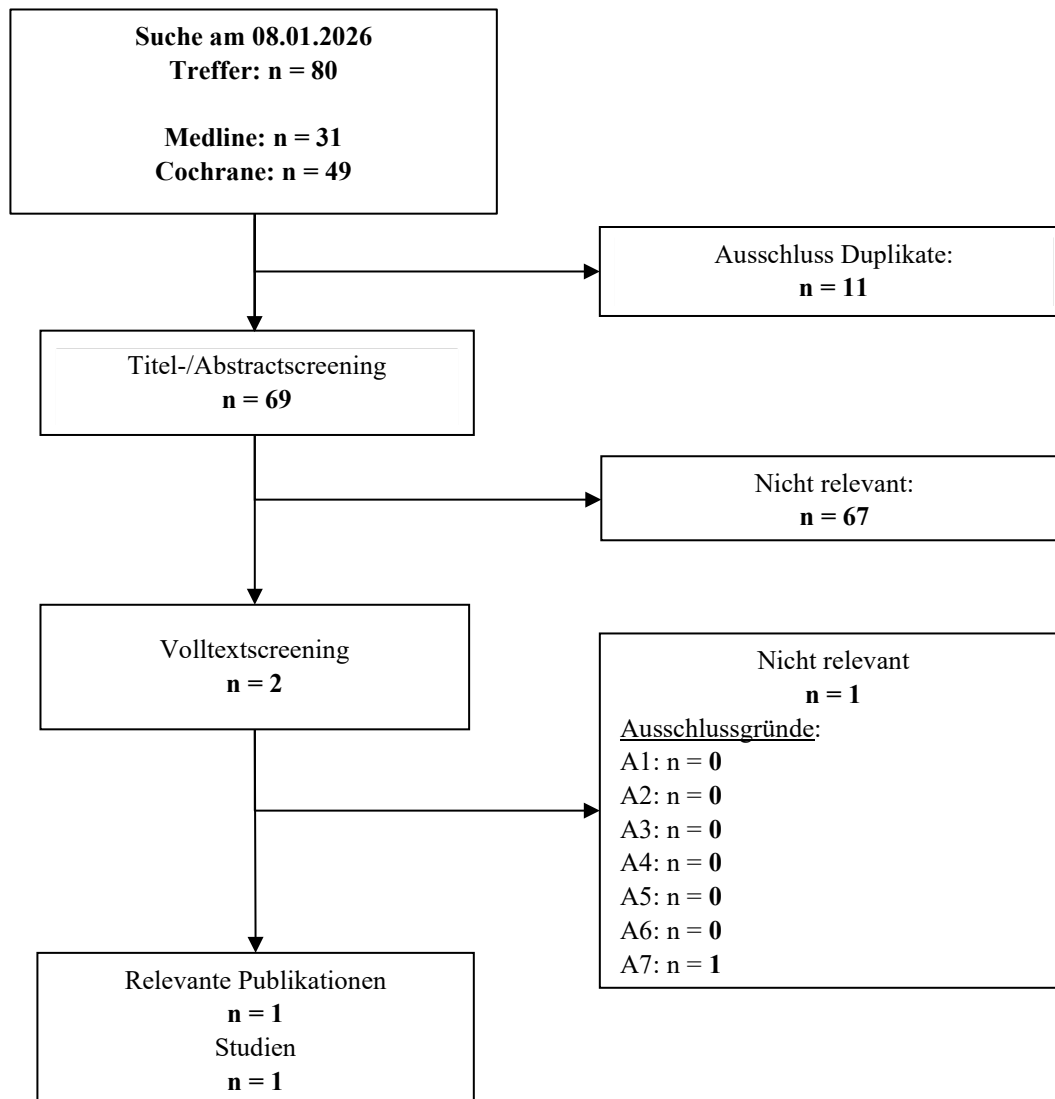


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Suche erfolgte in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken am 08. Januar 2026 (ClinicalTrials.gov und EU-CTR) sowie am 13. Januar 2026 (CTIS). Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Über das Suchportal der EMA konnten bei der Suche am 13. Januar 2026 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ZENITH	Clinicaltrials.gov: NCT04896008 (32) EU-CTR: 2021-001498-21 (33) CTIS: 2023-509140-10-00 (34)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 08. Januar 2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie ZENITH erfolgte am 13. Januar 2026 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- ZENITH
- NCT04896008
- 2021-001498-212023-509140-10-00

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie ZENITH (siehe Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 13. Januar 2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ZENITH	ja	ja	nein	ja (35)	ja (32-34)	ja (36)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ZENITH (MK-7962-006)	Randomisiert, placebokontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit PAH WHO-FK III oder IV mit hohem Mortalitätsrisiko	<u>Studienpopulation gesamt</u> (N = 173 ^a): Sotatercept (N = 86) Placebo (N ^c = 87 ^a) <u>Nutzenbewertungs- relevante Teilpopulation mit WHO-FK IV^{b, c}:</u> Sotatercept (N ^c = 20) Placebo (N ^c = 24)	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Randomisierung <u>Behandlung:</u> Bis alle Zyklen laut Prüfplan durchlaufen sind oder bis zum Erreichen des primären Endpunktes ^d . Falls dieser erreicht wurde oder die Studie beendet wurde, konnten Patient:innen in der LTFU-Studie SOTERIA die Behandlung mit Sotatercept weiterführen bzw. initiiieren. Nachbeobachtung: 3 Wochen für Patient:innen, die in die LTFU-Studie	<u>53 Studienzentren in 12 Ländern^e:</u> Australien (2) Belgien (2) Deutschland (7) Frankreich (7) Israel (1) Italien (2) Kanada (2) Mexico (3) Niederlande (1) Spanien (2) Vereinigtes Königreich (2) USA (22) <u>Studienperiode:</u> 01. Dezember 2021– 18. Februar 2025	<u>Primäre Endpunkte:</u> Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplanta- tion oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH- Verschlechterung <u>Sekundäre patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, 6MWD, EQ-5D VAS <u>Explorative patientenrelevante Endpunkte:</u> Dyspnoe gemäß Borg-Skala, UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>SOTERIA übergetreten sind 8 Wochen für Patient:innen, die nicht in die LTFU- Studie SOTERIA übergetreten sind.</p> <p><u>Datenschnitte</u>^{e, f}:</p> <p>Interimanalyse: Last patient last visit: 26. Juli 2024</p> <p>DBL: 18. Oktober 2024</p> <p>Studienende: Last patient last visit: 18. Februar 2025</p> <p>DBL: 06. Juni 2025</p>		
<p>a: Ein:e Patient:in aus dem Placebo-Arm wurde irrtümlich randomisiert und vom Studienzentrum umgehend von der Studie ausgeschlossen. Der:Die Patient:in erhielt keine Studienintervention und wurde von den Analysepopulationen ausgeschlossen.</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population</p> <p>c: In die Studie wurden Patient:innen mit PAH WHO-FK III und IV eingeschlossen. Gemäß Zulassungserweiterung sind für die Nutzenbewertung nur Patient:innen mit PAH WHO-FK IV relevant.</p> <p>d: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Patientenwunsch, Auftreten Unerwünschter Ereignisse oder medizinischer Gründe, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Noncompliance der Studienteilnehmer:innen, Notwendigkeit von mehr als drei Behandlungsverzögerungen gemäß Studienprotokoll, Schwangerschaft, Lost to Follow-up oder Studienabbruch durch den Sponsor</p> <p>e: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird das präspezifizierte Database cutoff date der Interimanalyse vom 26. Juli 2024 herangezogen. Aufgrund der sehr guten Ergebnisse der Interimanalyse wurde die Studie durch ein externes Data-Monitoring-Komitee nach der Interimanalyse beendet, so dass der präspezifizierte finale Datenschnitt nicht durchgeführt wurde.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
f: Der hier aufgeführte Datenschnitt zum Studienende war nicht präspezifiziert und wurde deshalb nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Eine ergänzende Darstellung erfolgt in Anhang 4-G.						
g: Die Anzahl der Studienzentren bezieht sich auf Zentren, die mindestens einen:eine Patient:in randomisiert haben.						
6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); DBL: Database Lock; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FK: Funktionsklasse; LTFU: Long-Term-Follow-Up; N: Anzahl der Patient:innen; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika); VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sotatercept	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ZENITH	Initialdosis 0,3 mg/kg Körpergewicht als subkutane Injektion, ab Woche 3 0,7 mg/kg Körpergewicht als subkutane Injektion alle 21 Tage + PAH- Hintergrundtherapie ^a	Subkutane Injektion alle 21 Tage + PAH- Hintergrundtherapie ^a	Es war jegliche medikamentöse Begleittherapie erlaubt und konnte bei Bedarf im Studienverlauf nach Ermessen der Prüfärzt:innen verabreicht oder angepasst werden.
a: Mono- oder Kombinationstherapie bestehend aus Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Typ-5 Inhibitoren, Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, Prostazyklin-Analoga, selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie			

Im Folgenden wird ausschließlich die bewertungsrelevante Teilpopulation der Patient:innen mit WHO-FK IV dargestellt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Teilpopulation mit WHO-FK IV – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	
	Sotatercept N ^b = 20	Placebo N ^b = 24
Geschlecht, n (%)		
Männlich	5 (25,0)	3 (12,5)
Weiblich	15 (75,0)	21 (87,5)
Alter (Jahre), n (%)		
<65	13 (65,0)	19 (79,2)
≥65	7 (35,0)	5 (20,8)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	52,1 (16,2)	52,9 (14,5)
Median (Q1; Q3)	56,0 (40,0; 65,5)	57,0 (44,5; 63,5)
Min, Max	19,0; 73,0	18,0; 75,0
Abstammung, n (%)		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	0 (0,0)	2 (8,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (5,0)	0 (0,0)
Weiß	17 (85,0)	20 (83,3)
Andere	2 (10,0)	2 (8,3)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	3 (15,0)	5 (20,8)

Charakteristikum	Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	
	Sotatercept N ^b = 20	Placebo N ^b = 24
Nicht Hispanisch oder Latino	17 (85,0)	19 (79,2)
Nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Region^c, n (%)		
WHO Stratum A	19 (95,0)	22 (91,7)
Rest der Welt	1 (5,0)	2 (8,3)
BMI (kg/m²)		
Mittelwert (SD)	24,9 (4,2)	27,8 (6,8)
Median (Q1; Q3)	25,1 (22,2; 27,8)	26,9 (23,7; 32,0)
Min, Max	18,2; 33,3	16,8; 41,9
REVEAL Lite 2.0 Risiko Score^d, n (%)		
9 bis 10	8 (40,0)	15 (62,5)
≥11	12 (60,0)	9 (37,5)
Pulmonale arterielle Hypertonie Gruppe 1, PAH, n (%)		
Arzneimittel- oder Toxin- induzierte PAH	0 (0,0)	2 (8,3)
Heritable PAH	1 (5,0)	2 (8,3)
Idiopathische PAH	12 (60,0)	14 (58,3)
PAH im Zusammenhang mit Bindegewebserkrankungen	4 (20,0)	6 (25,0)
PAH im Zusammenhang mit (einfachen) angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts, mindestens (frühestens) ein Jahr nach Shunt-Korrektur	3 (15,0)	0 (0,0)
6-Minuten Gehstrecke (m)		
Mittelwert (SD)	214,7 (136,1)	227,7 (86,8)
Median (Q1; Q3)	166,5 (120,8; 313,3)	224,3 (160,0; 311,3)
Min, Max	11,0; 501,0	44,2; 364,2
WHO Funktionsklasse, n (%)		
III	0 (0,0)	0 (0,0)
IV	20 (100,0)	24 (100,0)
Kombinationstherapie, n (%)		
Zweifachtherapie	6 (30,0)	7 (29,2)
Dreifachtherapie	14 (70,0)	17 (70,8)
Intravenöse Prostazyklin-Therapie, n (%)		
Ja	11 (55,0)	13 (54,2)
Nein	9 (45,0)	11 (45,8)
PAH Subtyp, n (%)		
Assoziierte Bindegewebserkrankung	4 (20,0)	6 (25,0)
ohne assoziierte Bindegewebserkrankung	16 (80,0)	18 (75,0)
PVR (dynes*sec/cm⁵)		
Mittelwert (SD)	1.023,6 (568,2)	890,3 (379,9)
Median (Q1; Q3)	948,0 (624,0; 1.268,0)	880,0 (604,0; 1.116,0)
Min, Max	328,0; 2.464,0	360,0; 1.928,0
Herzminutenvolumen (L/min)		
Mittelwert (SD)	4,6 (1,1)	4,5 (1,7)
Median (Q1; Q3)	4,5 (4,0; 5,7)	3,9 (3,4; 5,6)
Min, Max	2,5; 6,3	2,2; 9,6
Herzindex (L/min/m²)		
Mittelwert (SD)	2,6 (0,6)	2,5 (0,8)
Median (Q1; Q3)	2,5 (2,3; 3,0)	2,2 (1,8; 3,2)

Charakteristikum	Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	
	Sotatercept N ^b = 20	Placebo N ^b = 24
Min, Max	1,5; 3,8	1,4; 4,1
eGFR (ml/min/1,73 m²)		
Patient:innen, für die Daten vorliegen	19	24
Mittelwert (SD)	62,1 (19,3)	74,9 (32,8)
Median (Q1; Q3)	62,0 (44,0; 75,0)	65,0 (55,0; 89,5)
Min, Max	32,0; 114,0	24,0; 181,0
NT-proBNP (pg/ml)		
Mittelwert (SD)	4.661,3 (5.502,5)	1.867,5 (1.596,5)
Median (Q1; Q3)	2.554,5 (1.009,0; 7.461,0)	1.291,0 (622,5; 2.979,5)
Min, Max	184,0; 2.2752,0	18,5; 4.751,0
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline		
c: WHO-Stratum A umfasst folgende Länder: Andorra, Australien, Österreich, Belgien, Brunei Darussalam, Kanada, Kroatien, Kuba, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Island, Israel, Italien, Japan, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Portugal, San Marino, Singapur, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika		
d: Patient:innen mit einem REVEAL Lite 2.0 Risiko Score < 9 zum Zeitpunkt des Screenings, werden für die Analysen in die Kategorie 9 bis 10 gruppiert		
BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); FK: Funktionsklasse; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; PVR: Pulmonary Vascular Resistance (pulmonal-vaskulärer Widerstand); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management; SD: Standardabweichung; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Teilpopulation mit WHO-FK IV (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept n (%)	Placebo n (%)
Patient:innen in der Population ^b	20	24
Status der Studie		
Vollständig	2 (10,0)	9 (37,5)
Abgebrochen	3 (15,0)	3 (12,5)
Todesfall	1 (5,0)	2 (8,3)
QTcF über 500 ms	0 (0,0)	1 (4,2)
Keine Bereitschaft oder Unvermögen zur Einhaltung des Protokolls	1 (5,0)	0 (0,0)
Andere	1 (5,0)	0 (0,0)
Laufend	15 (75,0)	12 (50,0)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^c	20	24
Vollständig	2 (10,0)	10 (41,7)
Abgebrochen	3 (15,0)	3 (12,5)
Todesfall	1 (5,0)	2 (8,3)
QTcF > 500 ms	0 (0,0)	1 (4,2)
Keine Bereitschaft oder Unvermögen zur Einhaltung des Protokolls	1 (5,0)	0 (0,0)
Andere	1 (5,0)	0 (0,0)
Laufend	15 (75,0)	11 (45,8)
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline		

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept n (%)	Placebo n (%)
<p>c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline Jede:r Patient:in wird einmal für den Status der Studie gezählt, basierend auf der letzten Studiendokumentation. Patient:innen werden als Studienteilnehmer:innen gewertet, die die Studie abgeschlossen haben, wenn sie eines der folgenden Ereignisse hatten: Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung von ≥ 24 Stunden oder Lungentransplantation. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie ; QTcF: Herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>		

Ein Teil der Patient:innen hatte zum Database Cutoff Date die Studie bereits wie vorgesehen beendet („Vollständig“). Von den zwei Patient:innen im Sotatercept-Arm hat ein:e Patient:in in die LTFU-Studie SOTERIA gewechselt. Von den neun Patient:innen im Kontrollarm haben sieben Patient:innen in die LTFU-Studie SOTERIA gewechselt. Der Wechsel war nach Erreichen des primären Endpunktes vorgesehen, was die die wesentlich höhere Rate im Kontrollarm erklärt. In jedem Studienarm haben drei Patient:innen die Studie abgebrochen. Zum Zeitpunkt des Database Cutoff Date waren noch 15 Patient:innen im Sotatercept-Arm und 12 Patient:innen im Kontrollarm in der Studie ZENITH unter Beobachtung.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie ZENITH identifiziert.

Bei der Studie ZENITH handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte, verblindete Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sotatercept zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie

gegenüber Placebo zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie bei erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK III oder IV.

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

Gemäß Einschlusskriterien waren alle Patient:innen in der Studie ZENITH seit mindestens 30 Tagen vor dem Screening auf stabilen Dosen einer maximal tolerierten Hintergrundtherapie. Eine Therapieeskalation war für diese Patient:innen gemäß Einschätzung des Prüfarztes:der Prüfarztin nicht möglich, dies musste bei Studieneinschluss von den Prüfarzt:innen bestätigt werden. In beiden Studienarmen sollten die Patient:innen ihre Therapie fortführen.

Da nur etwa ein Viertel der randomisierten Patient:innen der WHO-FK IV zuzuordnen ist, ist das auch für die Ableitung des Zusatznutzens relevant. Durch den damit verbundenen Verlust an statistischer Power kann der Zusatznutzen möglicherweise nicht mit der nötigen statistischen Power abgebildet werden.

Alle folgenden Angaben beziehen sich auf die bewertungsrelevante Teilpopulation der Patient:innen mit WHO-FK IV. Die Patientencharakteristika der Teilpopulation der Patient:innen mit WHO-FK IV sind mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar (siehe hierzu auch die Patientencharakteristika der Gesamtpopulation in Anhang 4-G).

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Randomisierung) und eine Behandlungsphase von bis zu 40 Monaten. Die Behandlung innerhalb der Studie erfolgt bis zum Erreichen des primären Endpunktes (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung) oder Studienende. Alle Patient:innen konnten nach Erreichen des Endpunktes oder spätestens am Studienende in der LTFU-Studie SOTERIA die Behandlung mit Sotatercept weiterführen bzw. initiieren. Nach einer Lungentransplantation sind die Patient:innen von der PAH geheilt und scheiden daher aus der Studie ZENITH aus und können auch nicht in die LTFU-Studie SOTERIA übergehen.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 50 Wochen im Interventionsarm und 32 Wochen im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung betrug 54 Wochen im Interventionsarm und 32 Wochen im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte 6MWD und Dyspnoe gemäß Borg-Skala betrug 36 Wochen im Interventionsarm und 25 Wochen im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunktes EQ-5D VAS betrug 48 Wochen im Interventionsarm und 24 Wochen im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer bei den unerwünschten Ereignissen war im Interventionsarm mit 51 Wochen ebenfalls länger als im Kontrollarm mit 32 Wochen.

Die Nachbeobachtung der Patient:innen in der Studie ZENITH erfolgte über drei Wochen hinweg bei Patient:innen, die in die LTFU-Studie SOTERIA wechselten; für alle anderen Patient:innen über acht Wochen hinweg.

Folgetherapien

Von den drei Patient:innen im Interventionsarm, die die Studienmedikation abgebrochen haben, ist ein:e Patient:in verstorben und ein:e Patient:in hat die Studie abgebrochen, da keine Bereitschaft oder kein Vermögen zur Einhaltung des Protokolls vorlag. Für diese:n Patient:in liegen keine Informationen zu erhaltenen Folgetherapien vor. Der:die dritte Patient:in erhielt keine PAH-spezifische Folgetherapie.

Von den drei Patient:innen im Kontrollarm, die die Studienmedikation abgebrochen haben, sind zwei Patient:innen verstorben. Der:die verbliebene Patient:in erhielt Epoprostenol als Folgetherapie.

Database Cutoff Dates

Für die Studie ZENITH erfolgten zwei Datenschnitte. Ursprünglich waren eine Interimanalyse und eine finale Analyse geplant. Aufgrund der sehr guten Ergebnisse der Interimanalyse wurde die Studie durch ein externes Data-Monitoring-Komitee aus ethischen Gründen beendet, damit alle Patient:innen die Möglichkeit hatten, in der LTFU-Studie SOTERIA ihre Behandlung mit Sotatercept weiterzuführen oder zu initiieren. Die formal geplante finale Analyse entfiel daher, so dass die einzige geplante Analyse die Interimanalyse war.

Interimanalyse 26. Juli 2024 (Last patient last visit), präspezifiziert

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimanalyse, welche ereignisgetrieben nach etwa 59 Ereignissen und nach mindestens sechs Monaten Beobachtungszeit aller Patient:innen nach Randomisierung im primären Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden 62 Ereignisse beobachtet.

Der überwiegende Teil der Patient:innen, die die Studie ZENITH bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 26. Juli 2024 wie geplant beendet hatten, setzte die Behandlung in der LTFU-Studie SOTERIA fort bzw. initiierte die Therapie mit Sotatercept dort (ein:e von zwei Patient:innen im Interventionsarm, sieben von neun Patient:innen im Kontrollarm).

Finaler Datenschnitt vom 18. Februar 2025 (Last patient last visit), End of study

Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie durch die sehr guten Ergebnisse der Interimanalyse wurde die formal geplante finale Analyse nicht durchgeführt. Nachdem alle Patient:innen in die LTFU-Studie SOTERIA überführt wurden oder die Studie verlassen hatten,

wurde die Studie ZENITH beendet. Für diesen Datenschnitt wurden bei der U.S. Food and Drug Administration (FDA) Sicherheitsdaten eingereicht, er wurde jedoch nicht explizit angefordert.

Demzufolge ist die Interimanalyse die Analyse, die die Dossieranforderungen an Datenschnitte zur Ableitung des Zusatznutzens erfüllt, und wird daher herangezogen. Die Ergebnisse zum Studienende werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16: Übersicht über die Datenschnitte der Studie ZENITH

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts (Last patient last visit)	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Interimanalyse I (präspezifiziert)	26. Juli 2024	Alle präspezifizierten Endpunkte gemäß SAP	Präspezifiziert, relevanter Datenschnitt für das Dossier
Studienende	18. Februar 2025	Keine formale Analyse	Kein relevanter Datenschnitt für das Dossier, da die formalen Anforderungen für eine Darstellung im Dossier nicht erfüllt sind. Es erfolgt eine ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.

SAP: Statistischer Analyseplan

Patientencharakteristika

Gemäß dem in diesem Dossier relevanten Anwendungsgebiet werden im Folgenden nur Patient:innen mit WHO-FK IV betrachtet.

Charakterisierung der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patient:innen war 52,1 Jahre im Interventionsarm und 52,9 Jahre im Kontrollarm. Die Patient:innen waren überwiegend weiblich (75 % im Interventionsarm, 88 % im Kontrollarm). Überwiegend kamen die Patient:innen aus Ländern, die dem WHO-Stratum A zugeordnet werden (95 % im Interventionsarm und 92 % im Kontrollarm). Entsprechend war der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe 85 % im Interventionsarm und 83 % im Kontrollarm. 40 % der Patient:innen im Interventionsarm und 63 % der Patient:innen im Kontrollarm hatten einen REVEAL Lite 2.0 Risiko Score von 9 oder 10. Alle anderen Patient:innen wiesen einen REVEAL Lite 2.0 Risiko Score von ≥ 11 auf. Die 6MWD zu Baseline lag in beiden Behandlungsgruppen bei etwa 220 Metern.

In beiden Behandlungsarmen erhielten etwa 70 % der Patient:innen eine Dreifachtherapie als PAH-Hintergrundtherapie, alle weiteren eine duale Therapie. Bei etwa der Hälfte der Patient:innen beinhaltete die Hintergrundtherapie bereits bei Studieneinschluss eine parenterale Therapie mit Prostazyklinen. Entsprechend der Dokumentation im klinischen Erhebungsbogen liegt eine Begründung des Prüfarztes:der Prüfarztin vor, dass Patient:innen mit dualer PAH-Therapie keine weitere Eskalation ihrer Behandlung zu einer Dreifachtherapie erfahren können.

Gemäß Einschlusskriterien mussten alle eingeschlossenen Patient:innen eine stabile, maximal tolerierte Hintergrundtherapie erhalten haben, so dass die verfügbaren Therapieoptionen ausgeschöpft waren. Diese Hintergrundtherapie sollte laut Studienprotokoll fortgeführt und möglichst stabil gehalten werden; bei den parenteralen Prostazyklinen waren Anpassungen von bis zu 10 % laut Studienprotokoll möglich. Dies entspricht der Forderung des G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch: „Die Fortführung von bereits für weniger schwerwiegende PAH-WHO-Funktionsklassen zugelassenen Therapieoptionen soll ermöglicht werden bzw. ist ausdrücklich gewünscht. Ein Absetzen dieser (Vor-)Therapien ist zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit nicht gefordert“ (37). Die Begleitmedikation konnte nach Ermessen des Prüfarztes:der Prüferärztin während der Studie angepasst werden.

Für Patient:innen mit Zweifachtherapie (insgesamt 13 Patient:innen) wurde bei Studieneinschluss abgefragt, warum keine weitere Therapie für den Patienten:die Patientin infrage kommt. Bei acht Patient:innen wurde von dem Prüfarzt:der Prüferärztin angegeben, dass Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit maßgeblich sind, von einem Patienten:einer Patientin wurde eine zusätzliche Therapie abgelehnt. Für diese Patient:innen unter Zweifachtherapie war deshalb keine weitere Therapieeskalation mehr möglich. Lediglich vier Patient:innen erhielten keine zusätzliche Therapie, weil diese nicht verfügbar oder erstattbar war. Da diese vier Patient:innen nur einen geringen Anteil der Studienpopulation ausmachen (9 %) ist eine Verzerrung der Ergebnisse hierdurch äußerst unwahrscheinlich.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-14). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ZENITH lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Sotatercept auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Schon im Erstverfahren zu Sotatercept wurde deutlich, dass parenterale Prostazykline bereits regelhaft bei Patient:innen in WHO-FK III eingesetzt werden. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass bei Verschlechterung in die WHO-FK IV bereits ein relevanter Anteil an Patient:innen eine parenterale Therapie mit Prostazyklinen erhält. Für diese Patient:innen ist eine Therapieeskalation häufig nicht mehr möglich, da alle Signalwege ausgeschöpft sind und auch Dosisescalationen oft nicht mehr möglich sind. Erst mit Sotatercept steht diesen Patient:innen eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Daher entspricht die Fortführung der Hintergrundtherapie in Kombination mit Placebo dem deutschen Versorgungskontext vor der Zulassung von Sotatercept in PAH WHO-FK IV und ist daher die adäquate Umsetzung der zVT für diese Patient:innen.

Hervorzuheben ist, dass die Studie überwiegend in Ländern mit einem dem deutschen vergleichbaren Gesundheitssystem durchgeführt wurde. Daher können auch bei Endpunkten, die nur bei vergleichbarer Gesundheitsversorgung verzerrungsfrei messbar sind, Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ZENITH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie ZENITH basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie ZENITH adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ZENITH auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie

dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
ZENITH	ja	ja	nein	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Zeit bis zur Lungentransplantation, Hospitalisierung ≥ 24 Stunden oder Tod, 6MWD, Dyspnoe gemäß Borg-Skala und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstrument entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ZENITH	<p>Primäre Analyse für die Nutzenbewertung (in der Studie als Sensitivitätsanalyse geplant)</p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache bis zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates. Auch Patient:innen, die eine Lungentransplantation erhalten haben, gehen unbeachtet ihrer Transplantation mit in die Analyse ein. Die Analyse beinhaltet gemäß Präspezifizierung auch Todesfälle, die nach Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA auftraten, hier wird derselbe zeitliche Stichtag verwendet wie für die Patient:innen, die noch in der Studie ZENITH beobachtet werden.</p> <p>Patient:innen, die nach dem Database Cutoff Date noch lebten, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates vom 26. Juli 2024 zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse (in der Studie als primäre Analyse geplant)</p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache bis zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates. Ausgenommen davon sind Todesereignisse, die nach einer Lungentransplantation oder Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind. Patient:innen, die eine Lungentransplantation erhalten haben oder in die LTFU-Studie SOTERIA wechselten, werden zum Zeitpunkt der Transplantation bzw. zum Zeitpunkt des Übertritts in die LTFU-Studie SOTERIA zensiert. Eventuelle danach aufgetretene Ereignisse werden nicht in der Analyse berücksichtigt. Patient:innen, die nicht verstorben sind und noch unter Beobachtung sind, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Patient:innen, die nicht verstorben sind und aus der Studie ausgeschieden sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts in der Studie ZENITH zensiert. Patient:innen, die nach dem Database Cutoff Date noch lebten, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates vom 26. Juli 2024 zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date vom 26. Juli 2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Full-Analysis-Set Population.</p>
LTFU: Long-Term-Follow-Up	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZENITH						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ZENITH als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der FAS-Population ausgewertet. Diese umfasst alle randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, ob eine Studienmedikation verabreicht wurde oder nicht. Das Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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 WHO-Funktionsklasse ist vor allem für die Zulassungsbehörden maßgeblich. Im klinischen Alltag stellt die WHO-Funktionsklasse jedoch nur einen unter mehreren Parametern zur Beurteilung und Klassifizierung der Krankheitschwere und Therapiebedürftigkeit der Patient:innen dar und weist folglich limitierte prognostische Eigenschaften auf. Wesentlich für

die Einteilung der Patient:innen ist das Mortalitätsrisiko (15, 16, 38), das sich beispielsweise mittels des REVEAL Lite 2.0 Risiko Score oder alternativ über das 3 bzw. 4-Strata-Modell bestimmen lässt. Die Scores verwenden größtenteils dieselben prädiktiven Komponenten mit dem höchsten Vorhersagewert und führen zu einer vergleichbaren Einteilung der Patient:innen in Risikogruppen. Die WHO-Funktionsklasse ist dabei lediglich eine von mehreren prädiktiven Variablen, die zur Risikoklassifizierung in den REVEAL Lite 2.0 Risiko Score und in das 3 bzw. 4-Strata-Modell mit einfließt. Da sich die Instrumente zur Risikoklassifizierung aus mehreren prädiktiven Variablen zusammensetzen, sind sie in ihrer prognostischen Vorhersagekraft verlässlicher und sensitiver als eine einzelne prädiktive Variable wie die WHO-Funktionsklasse. In der Studie ZENITH wurden Patient:innen mit hohem Mortalitätsrisiko eingeschlossen. Daher sind die Patient:innen in dem für Prognose und Therapie relevanten Merkmal vergleichbar, so dass die Ergebnisse der Gesamtstudie auf Patient:innen mit WHO-FK IV übertragbar sind (2).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei Patient:innen mit WHO-FK IV ein numerischer Vorteil durch die Behandlung mit Sotatercept, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,08; 2,13]; $p = 0,287$, Tabelle 4-21, Abbildung 3). Bemerkenswert ist, dass in der Gesamtstudie in dieser Analyse (Hauptanalyse für das vorliegende Dossier, Sensitivitätsanalyse in der Studie, siehe Abschnitt 4.2.5.4) durch Sotatercept das Überleben der Patient:innen signifikant verbessert werden konnte (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,17; 0,93]; $p = 0,032$, die mediane Überlebenszeit wurde in keinem der Behandlungsarme erreicht). Alle Patient:innen in der Studie ZENITH haben ein hohes Mortalitätsrisiko und sind mit den (außer Sotatercept) zur Verfügung stehenden Therapieoptionen austherapiert. Die Leitlinien unterschieden nicht zwischen Funktionsklassen und das Mortalitätsrisiko ist für schwerer erkrankte Patient:innen mit WHO-FK III vergleichbar mit dem Mortalitätsrisiko in WHO-FK IV. Es ist folglich davon auszugehen, dass das Mortalitätsrisiko vergleichbar ist und daher die Ergebnisse zur Mortalität der Gesamtstudie auf die Teilpopulation mit WHO-FK IV übertragen werden können.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben (inklusive aller Todesfälle ^f)	20	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	24	5 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,08; 2,13]	0,287

^a Database cutoff date: 26. Juli 2024
^b Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
^c Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
^d Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron’s Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate
^e Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
^f Diese Tabelle beinhaltet alle Todesfälle jeglicher Ursache bis zum Database Cutoff Date, einschließlich derjenigen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind.
 FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term-Follow-Up; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, Patient:innen mit WHO-FK III oder IV und hohem Mortalitätsrisiko)

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben (inklusive aller Todesfälle ^f)	86	8 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	86	18 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,17; 0,93]	0,032

^a Database cutoff date: 26. Juli 2024
^b Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population
^c Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
^d Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron’s Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung: REVEAL Lite 2.0 Risiko Score (9 bis 10 oder ≥ 11) und PAH-Subtyp (mit assoziierter Bindegewebskrankung oder ohne assoziierte Bindegewebskrankung)
^e Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
^f Diese Tabelle beinhaltet alle Todesfälle jeglicher Ursache bis zum Database Cutoff Date, einschließlich derjenigen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind
 KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term-Follow-Up; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

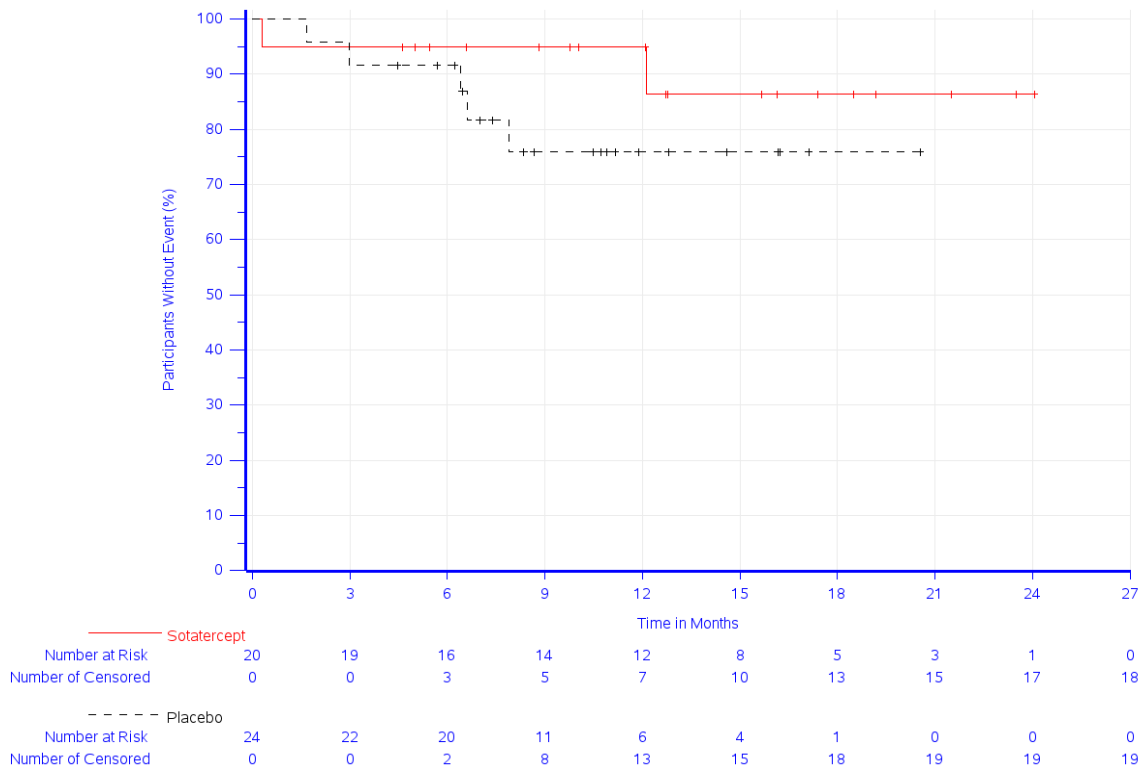
Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (in der Studie als primäre Analyse geplant) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben (ohne Todesfälle nach Transplantation oder Übergang in die LTFU-Studie SOTERIA ^f)	20	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	24	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,10; 3,87]	0,603

^a Database cutoff date: 26. Juli 2024
^b Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
^c Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
^d Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron’s Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate
^e Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
^f Diese Tabelle beinhaltet alle Todesfälle jeglicher Ursache bis zum Database CutoffDate, mit Ausnahme derjenigen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind.
 FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term-Follow-Up; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Die Sensitivitätsanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt.

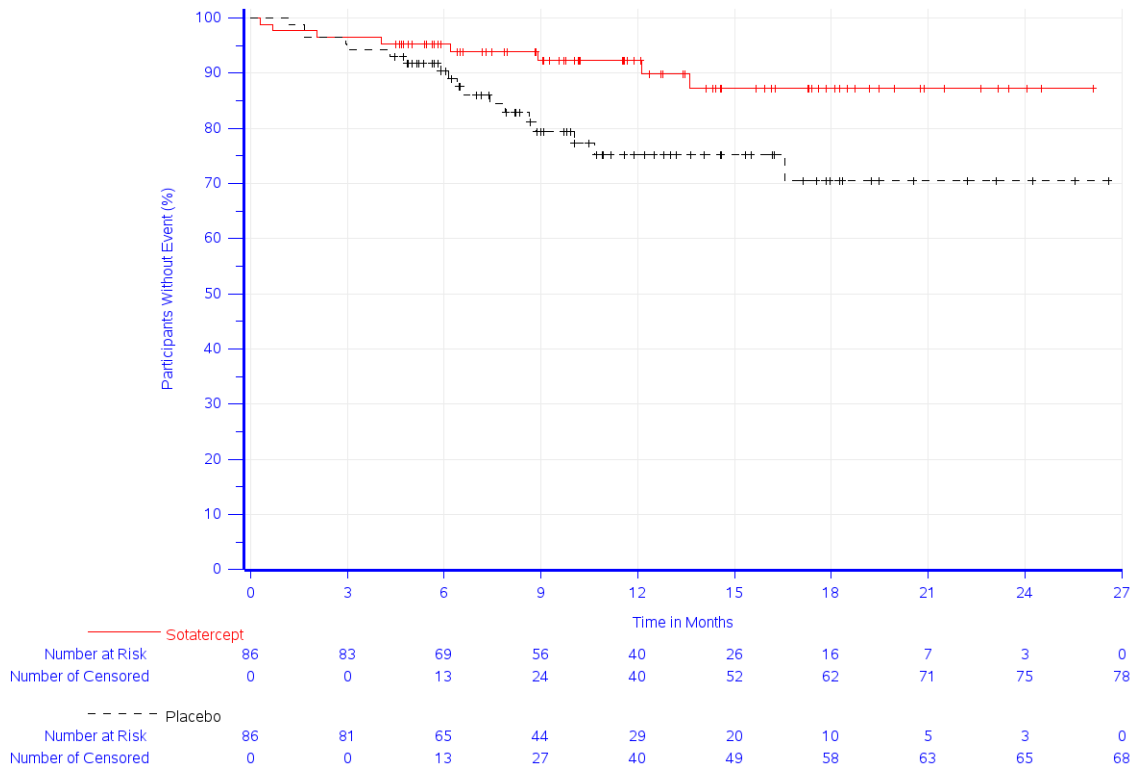


Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Overall Survival (Sensitivity Analysis - Include All Deaths)
 This figure includes all-cause deaths up to the data cutoff date, including deaths after lung transplantation or after enrollment in SOTERIA

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (inklusive aller Todesfälle^a) der Studie ZENITH

a: beinhaltet alle Todesfälle jeglicher Ursache bis zum Database Cutoff Date, einschließlich derjenigen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind

LTFU: Long-Term-Follow-Up

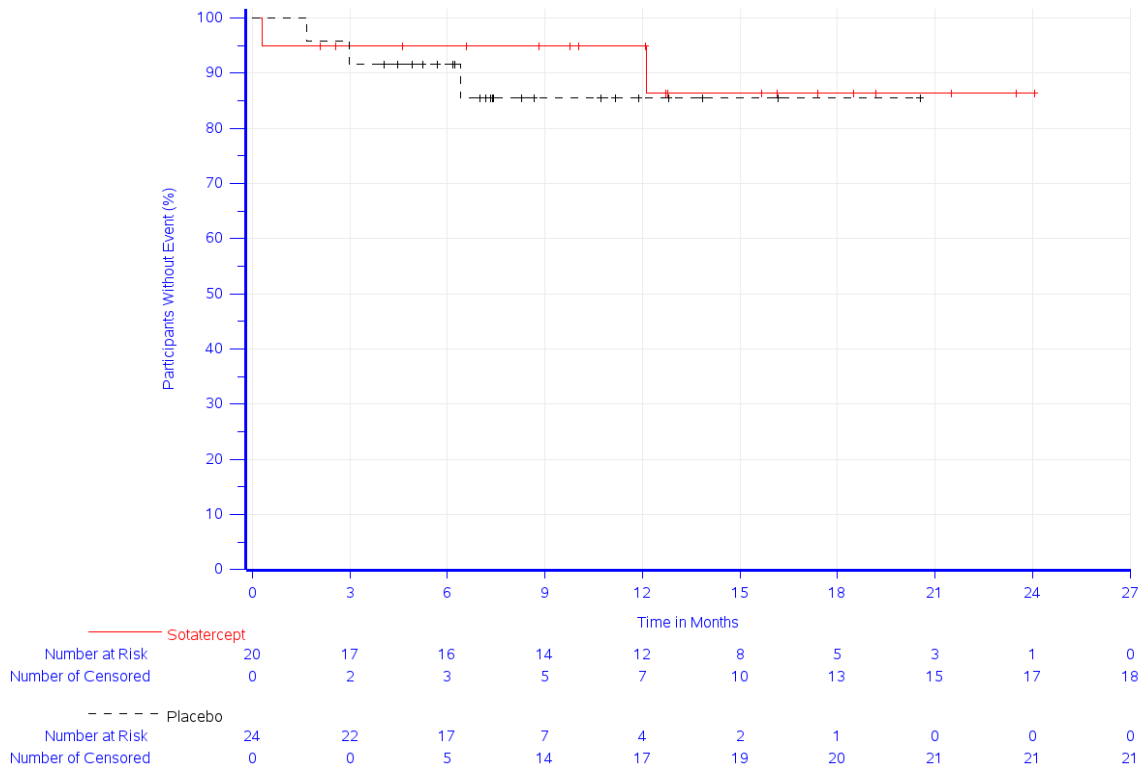


Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Overall Survival (Sensitivity Analysis - Include All Deaths)
 This figure includes all-cause deaths up to the data cutoff date, including deaths after lung transplantation or after enrollment in SOTERIA

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (inklusive aller Todesfälle^a) der Studie ZENITH (gesamte Studienpopulation, Patient:innen mit WHO-FK III oder IV und hohem Mortalitätsrisiko)

a: beinhaltet alle Todesfälle jeglicher Ursache bis zum Database Cutoff Date, einschließlich derjenigen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind

LTFU: Long-Term-Follow-Up



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)

Overall Survival

This figure includes all-cause deaths up to the data cutoff date, except for those occurring after lung transplantation or enrollment in SOTERIA

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (ohne Todesfälle nach Transplantation oder Übergang in die LTFU-Studie SOTERIA) der Studie ZENITH (Sensitivitätsanalyse, in der Studie als primäre Analyse geplant)

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung - RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung

Studie	Operationalisierung
ZENITH	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zu einer Lungentransplantation, Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung ≥ 24 Stunden oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Berücksichtigt werden alle Ereignisse, die vor dem Database Cutoff Date eingetreten sind. Dies umfasst für die Todesfälle auch Ereignisse, die nach dem Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind.</p> <p>Bei Patient:innen ohne Ereignis wird die Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt des Studienabbruchs (oder Beendigung der Studie) oder zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates vom 26. Juli 2024 zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Sensitivitätsanalyse #1</p> <p>Die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zu einer Lungentransplantation, Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung ≥ 24 Stunden oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Berücksichtigt werden ausschließlich Ereignisse, die innerhalb der Studie ZENITH eingetreten sind.</p> <p>Bei Patient:innen ohne Ereignis wird die Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt des Studienabbruchs (oder Beendigung der Studie) oder zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates vom 26. Juli 2024 zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse #3</p> <p>Analog zur primären Analyse, außer dass Patient:innen ohne Ereignis zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates und die die Studie vor dem Stichtag abgebrochen haben, als fehlend (“missing“) betrachtet werden. Die fehlende Nachbeobachtungszeit wird mittels der Jump-to-Reference-Methode imputiert, wobei sie als die Zeit vom letzten Besuch mit vollständiger Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte bis zum Database Cutoff Date berechnet wird.</p> <p>Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date vom 26. Juli 2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Full-Analysis-Set Population.</p>
LTFU: Long-Term-Follow-Up; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZENITH						
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat, PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ZENITH als niedrig eingestuft.

Bei der Studie ZENITH handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl Prüffärzt:innen als auch Patient:innen waren verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der FAS-Population ausgewertet. Diese umfasst alle randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, ob eine Studienmedikation verabreicht wurde oder nicht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hervorzuheben ist, dass die Studie überwiegend in Ländern mit einem dem deutschen vergleichbaren Gesundheitssystem durchgeführt wurde. Daher können auch die Endpunkte Transplantation und Hospitalisierung ohne relevantes Verzerrungspotenzial gemessen werden.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse

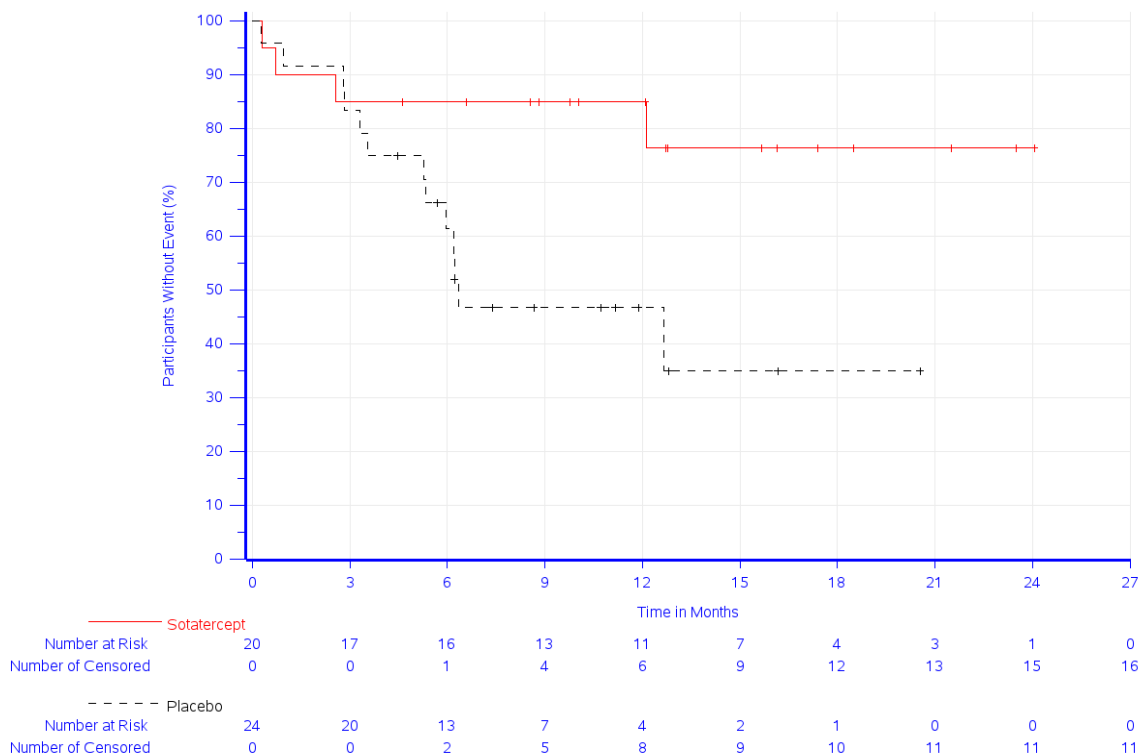
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung ^f	20	4 (20,0)	Nicht erreicht [12,1; -]	24	13 (54,2)	6,3 [5,3; -]	0,28 [0,09; 0,87]	0,028

^a Database cutoff date: 26. Juli 2024
^b Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
^c Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
^d Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron’s Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate
^e Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
^f Diese Tabelle beinhaltet das erste Ereignis einer beurteilten und bestätigten Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung ≥ 24 Stunden, einer Lungentransplantation oder eines Todes jeglicher Ursache vor dem Database Cutoff Date. Beinhaltet alle vor dem Database Cutoff Date gemeldeten Todesfälle unabhängig einer Bewertung und unabhängig davon, ob sie während der Studie ZENITH oder danach aufgetreten sind.
 FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Patient:innen im Kontrollarm traten wesentlich häufiger und früher Ereignisse auf. Das HR [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,87]; $p = 0,028$ zeigt eindrücklich den positiven Effekt von Sotatercept. Dies ist besonders bemerkenswert, da für diese Analyse nur ein Viertel der Studienpopulation herangezogen werden konnte, da nur Patient:innen mit WHO-FK IV der bewertungsrelevanten Zielpopulation entsprechen. Der Effekt in der Gesamtpopulation ist konsistent, aufgrund der größeren Stichprobe ist das Konfidenzintervall jedoch wesentlich kleiner (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,13; 0,43]; $p \leq 0,001$) (39).

Die mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung beträgt im Kontrollarm sechs Monate, im Sotatercept-Arm ist sie nicht erreicht worden. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich bereits nach drei Monaten (Tabelle 4-26; Tabelle 4-30; Abbildung 6).



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26.JUL2024)

All-cause Death, Lung Transplantation, or PAH Worsening-related Hospitalization of ≥ 24 Hours

This figure includes the first event of adjudication-confirmed PAH worsening-related hospitalization ≥ 24 hours, lung transplantation, or all-cause death prior to the cutoff date.

All pre-cutoff deaths are included, regardless of adjudication and regardless of whether they occurred during or post ZENITH

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung der Studie ZENITH

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-27: Einzelkomponenten des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b = 20)	Placebo (N ^b = 24)
Einzelkomponenten der Ereignisse des primären Endpunkts^c		
Kein Ereignis	16 (80,0)	11 (45,8)
Ereignis	4 (20,0)	13 (54,2)
Tod jeglicher Ursache ^d	2 (10,0)	3 (12,5)
Lungentransplantation	1 (5,0)	2 (8,3)
Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung ≥ 24 Stunden	1 (5,0)	13 (54,2)
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline		
c: Ein:e Patient:in wird in mehr als einer Zeile aufgeführt, wenn mehrere Ereignisse, die die Definition des primären Endpunkts erfüllen, aufgetreten sind.		
d: Beinhaltet alle Todesfälle bis zum Database Cutoff Date, mit Ausnahme derjenigen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die LTFU-Studie SOTERIA aufgetreten sind		
FK: Funktionsklasse; LTFU: Long-Term-Follow-Up; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Im Kontrollarm wurden alle 13 Patient:innen mit Ereignis mindestens einmal für mehr als 24 Stunden hospitalisiert. Zwei dieser Patient:innen haben eine Lungentransplantation erhalten und drei Patient:innen sind im weiteren Verlauf verstorben. In die Time-to-event Analyse geht jeweils nur das erste Ereignis jede:r Patient:in ein. Im Sotatercept-Arm traten nicht nur deutlich weniger Ereignisse auf, es gab auch lediglich eine Hospitalisierung, eine Lungentransplantation und zwei Todesfälle. Kein:e Patient:in wies unter Sotatercept mehrere Ereignisse dieses Endpunktes auf. Es unterscheidet sich also nicht nur die Anzahl Patient:innen mit Ereignis, sondern auch die Ereignishäufigkeit deutlich zwischen den Behandlungsarmen und zeigt damit eindrücklich den Vorteil von Sotatercept hinsichtlich Hospitalisierungen aufgrund von PAH-Verschlechterung ≥ 24 Stunden, Transplantationen und Todesfällen jeglicher Ursache.

Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse, die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD

Studie	Operationalisierung
ZENITH	<p>Der 6MWD-Test wird vor Verabreichung der ersten Studienmedikation zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 1 sowie zu Woche 3, 12 und 24 erhoben. Anschließend wird dieser alle zwölf Wochen bis zum Ende der Behandlungsperiode sowie zum Ende der Behandlung als auch zur Studienabschlussvisite erhoben. Der Baseline-Wert wird aus den an Tag 1 oder während des Screenings erhobenen Daten des 6MWD-Tests abgeleitet. Nähere Angaben hierzu finden sich im SAP.</p> <p>Der 6MWD-Test wird im Gebäudeinneren entlang eines flachen und geraden Korridors mit harter Oberfläche durchgeführt. Die Länge des Korridors soll alle drei Meter Markierungen enthalten, und die Wendepunkte sollen mit einem Kegel markiert sein. Eine Startlinie, die den Anfang und das Ende jeder 60-Meter-Runde markiert, soll auf dem Boden markiert sein. Für den Test sollen die Patient:innen komfortable Kleidung sowie geeignetes Schuhwerk tragen. Gehhilfen sollen, sofern diese von den Patient:innen üblicherweise gebraucht werden, während des Tests verwendet werden. Darüber hinaus sollten die Patient:innen ausgeruht sein und innerhalb von zwei Stunden vor Durchführung des Tests keinerlei Übungen oder Sport ausgeübt haben.</p> <p>Über alle Visiten hinweg sollte der Test ungefähr zur gleichen Uhrzeit stattfinden und entlang des gleichen Korridors durchgeführt werden. Die Patient:innen werden angehalten, bis an die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit zu gehen. Hierbei ist es ihnen freigestellt, zu pausieren oder das Tempo zu reduzieren, falls nötig. Eine Aufwärmphase ist nicht vorgesehen, jedoch sollen die Patient:innen mindestens für zehn Minuten kurz vor dem Start ruhen. Die verbalen Instruktionen, welche die Beobachter:innen den Patient:innen vor, während und nach dem Test geben, sind exakt vorgegeben.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Verbesserung der 6MWD um die (in anderen Verfahren akzeptierte) MID von 40 Metern.</p> <p>Patient:innen ohne Ereignis, die aus der Studie ausgeschieden sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen, die nach dem Database Cutoff Date noch kein Ereignis hatten, werden zum Zeitpunkt des Database Cutoff Date zensiert.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <p>Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD um ≥ 33 Meter</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Verbesserung der 6MWD um die (von (23) validierte) MID von 33 Metern.</p> <p>Patient:innen ohne Ereignis, die aus der Studie ausgeschieden sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen, die nach dem Database Cutoff Date noch kein Ereignis hatten, werden zum Zeitpunkt des Database Cutoff Date zensiert.</p> <p><i>Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen im Vergleich zu Baseline (Hodge Lehman Location Shift/Wilcoxon-Test)</i></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zusätzlich wird die präspezifizierte Analyse zu Woche 24 vorgelegt. Patient:innen, die weniger als 24 Wochen vor dem Database Cutoff Date eingeschlossen wurden, sind nicht in der Analyse berücksichtigt (es wird Missing completely at Random angenommen). Für Patient:innen mit fehlendem Wert zu Woche 24 aufgrund von Tod wurde der schlechteste Rangwert im Vergleich zu Baseline angenommen, für Patient:innen mit fehlendem Wert zu Woche 24 aufgrund eines anderen primären, nicht-tödlichen Ereignisses wurde der nächstschlechtere Rangwert verwendet, um die fehlende Änderung gegenüber Baseline zu Woche 24 zu imputieren. Bei Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 24 aufgrund von anderen Gründen wurde eine multiple Imputation verwendet.</p> <p><i>Auswertung über den Studienverlauf</i></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine deskriptive Auswertung über den Studienverlauf dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt, sie befinden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date vom 26. Juli 2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Full-Analysis-Set Population.</p>
	<p>6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); MID: Minimal Important Difference; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; SAP: Statistischer Analyseplan</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZENITH						
Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ZENITH als niedrig eingestuft.

Bei der Studie ZENITH handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl Prüfer:innen als auch Patient:innen waren verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der FAS-Population ausgewertet. Diese umfasst alle randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, ob eine Studienmedikation verabreicht wurde oder nicht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo			
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke (Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 40 Meter)	20	15 (75,0)	2,8 [0,7; 2,8]	24	9 (37,5)	8,3 [2,7; -]	3,04 [1,30; 7,15]	0,011

^a Database cutoff date: 26. Juli 2024
^b Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
^c Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
^d Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron’s Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate
^e Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende Analyse mit einer MID von 33 Metern)

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs. Placebo			
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke (Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 33 Meter)	20	17 (85,0)	2,8 [0,7; 2,8]	24	9 (37,5)	8,3 [2,7; -]	4,17 [1,75; 9,92]	0,001

^a Database cutoff date: 26. Juli 2024
^b Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
^c Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
^d Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron’s Methode des Tie-Handling mit Behandlung als Kovariate
^e Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD zeigt sich bei einer zugrunde gelegten Responseschwelle von 40 Metern ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Patient:innen im Sotatercept-Arm erreichen früher und häufiger eine Verbesserung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit als Patient:innen im Kontrollarm, gemessen mit der 6MWD. Das HR [95 %-KI]: 3,04 [1,30; 7,15]; $p = 0,011$ zeigt eindrücklich den positiven Effekt von Sotatercept auf die 6MWD. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD ist im Kontrollarm mit fast neun Monaten dreimal länger als im Sotatercept-Arm (2,8 Monate) (Tabelle 4-30; Abbildung 7). Dies ist besonders bemerkenswert, da für diese Analyse nur ein Viertel der Studienpopulation herangezogen werden konnte, da nur Patient:innen mit WHO-FK IV der bewertungsrelevanten Zielpopulation entsprechen.

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten, äußerst positiven Effekt der Behandlung mit Sotatercept gegenüber Placebo (Tabelle 4-31, Abbildung 8).

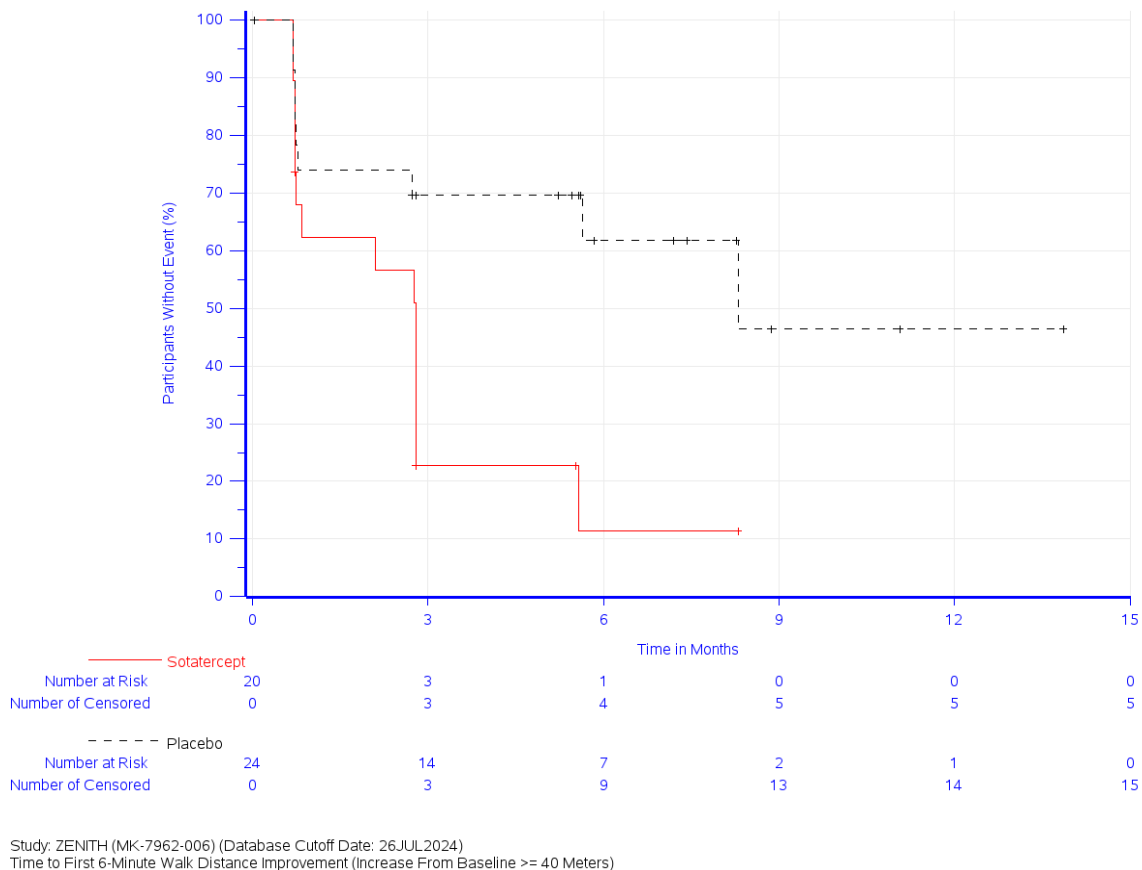
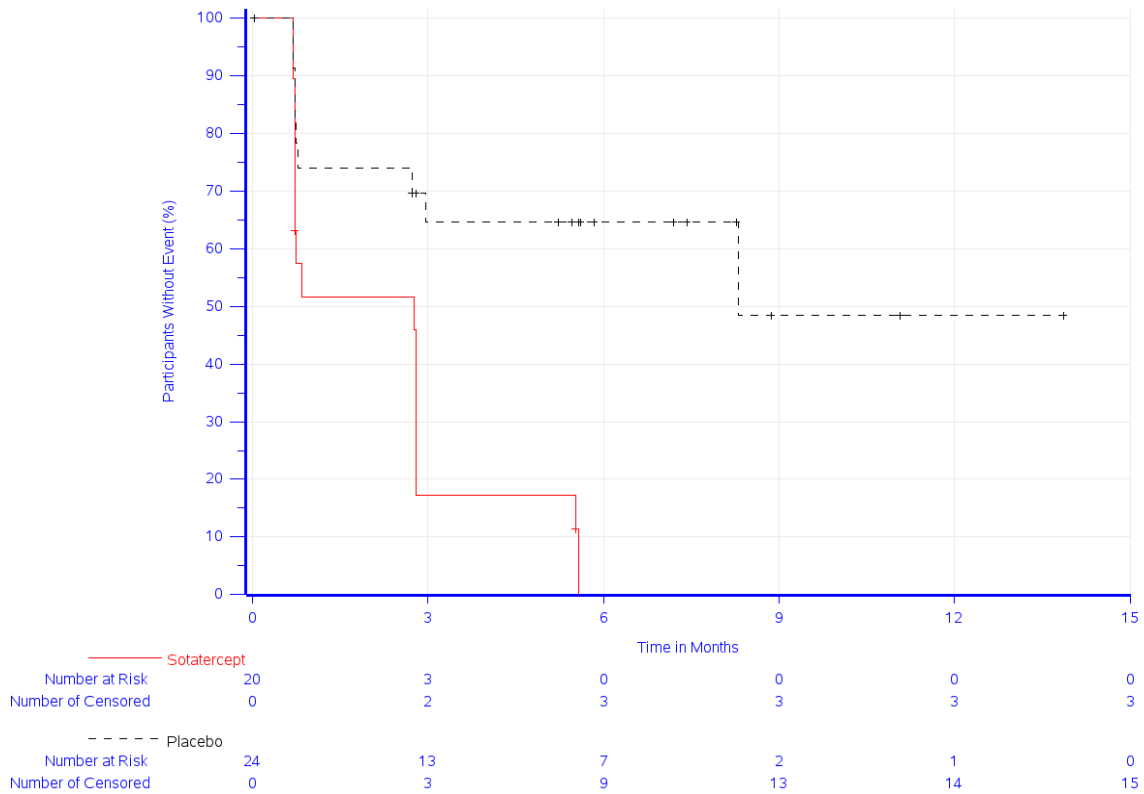


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD der Studie ZENITH



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Time to First 6-Minute Walk Distance Improvement (Increase From Baseline >= 33 Meters)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD der Studie ZENITH (ergänzende Analyse mit einer MID von 33 Metern)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWD (Hodge-Lehman Location Shift/Wilcoxon Test) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	N ^b	Median	Sotatercept vs. Placebo (Hodges-Lehman Location Shift)		
		Imputierter Median (Min, Max) über die imputierten Datensätze der geschätzten Mediane hinweg. ^c	Effektschätzer (95 %-KI) ^d	ASE	p-Wert ^e
Veränderung gegenüber Baseline der 6-Minuten Gehstrecke (in Metern) zu Woche 24					
Sotatercept	17	100,0 (92,0, 102,0)	117,15 (20,43, 213,87)	49,35	0,024
Placebo	23	6,0 (6,0, 6,0)			
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen, die mehr als 24 Wochen vor dem Database Cutoff Date mit WHO-FK IV zu Baseline randomisiert wurden. c: Mittelwert, Minimum und Maximum der Mediane der imputierten Datensätze sofern fehlende Werte imputiert wurden. Patient:innen, die vor Woche 24 verstorben sind, wurde der schlechtmöglichste Rangwert als Änderung gegenüber Baseline zu Woche 24 zugeordnet. Patient:innen mit fehlenden Werten aufgrund eines primären Endpunktereignisses zu Woche 24, welches nicht auf Tod jeglicher Ursache zurückzuführen ist, wurde der nächst-schlechtere Rangwert verwendet, um die fehlende Änderung gegenüber Baseline zu Woche 24 zu imputieren. Bei Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 24 aufgrund von anderen Gründen wurde eine multiple Imputation verwendet. d: Hodges-Lehman Location Shift im Vergleich zum Placebo-Schätzer, Median von allen gepaarten Differenzen zwischen den beiden Behandlungsarmen e: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem unstratifizierten Wilcoxon-Test mit Behandlung als Kovariate ASE: Asymptotischer Standardfehler; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)					

Die Patient:innen im Sotatercept-Arm verbesserten sich zu Woche 24 im Median um 100 Meter, im Vergleichsarm um lediglich sechs Meter. Der mit dem Hodge-Lehmann Location Shift berechnete Behandlungsunterschied zu Woche 24 liegt bei 117,15 Metern (95 %-KI: [20,43; 213,87]) und ist statistisch signifikant (Wilcoxon-Test, p = 0,024).

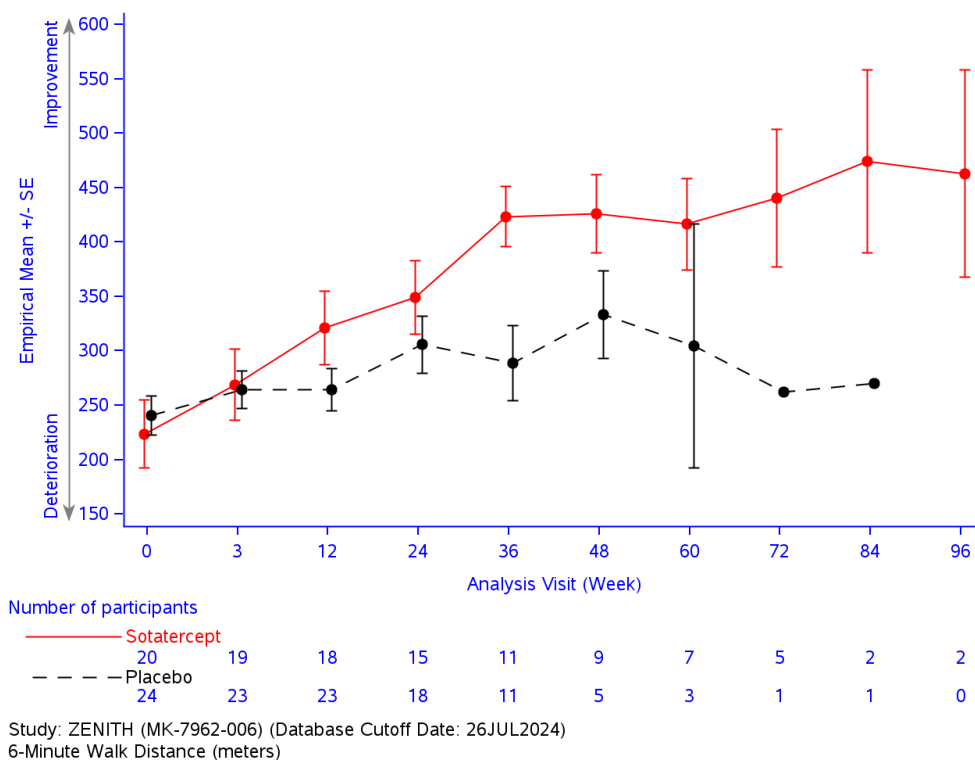


Abbildung 9: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für die 6MWD zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Auswertung über den Studienverlauf für die 6MWD findet sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
ZENITH	<p><u>Dyspnoe:</u></p> <p>Zur Einschätzung der Dyspnoe wird die Borg CR10-Skala verwendet.</p> <p>Die Borg CR10-Skala wird im Rahmen der 6MWD jeweils zum Zeitpunkt des Screenings (Baseline-Wert), an Tag 1 sowie zu Woche 3, 12 und 24 erhoben. Anschließend wird dieser alle zwölf Wochen bis zum Ende der Behandlungsperiode sowie zum Ende der Behandlung als auch zur Studienabschlussvisite erhoben.</p> <p>Die Borg CR10-Skala ist ein Bewertungsverfahren zur Einteilung des Schweregrads einer Dyspnoe. Die CR10-Skala ist eine kategorische Skala mit Skalenwerten von 0 bis 10, wobei der Wert 0 einer normalen Atmung entspricht und 10 einer extremen Atemnot. Die Borg CR10-Skala wird vor und nach Erhebung der 6-Minuten-Gehstrecke erhoben. Dabei wird die Skala den Patient:innen gezeigt und diese aufgefordert, ihre Atemnot zu beschreiben. Die verbalen Instruktionen, welche die Beobachter den Patient:innen geben, sind exakt vorgegeben.</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala pre 6MWD-Test ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Verbesserung der Dyspnoe um 15 % der Skalenspannweite der Borg CR10-Skala.</p> <p>Patient:innen ohne Ereignis, die aus der Studie ausgeschieden sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen, die bis zum Database Cutoff Date noch kein Ereignis hatten, werden zum Zeitpunkt des Database Cutoff Date zensiert.</p> <p><i>Ergänzende Analyse</i></p> <p><i>Auswertung über den Studienverlauf</i></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine deskriptive Auswertung über den Studienverlauf dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt, sie befinden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p><u>Gesundheitszustand:</u></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Die EQ-5D VAS wird zum Zeitpunkt des Screenings (Baseline-Wert) sowie zu Woche 3, 15 und 24 erhoben. Darüber hinaus wird diese alle zwölf Wochen erhoben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (25). Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein (40). Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (41). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (26).</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Die Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um 15 % der Skalenspannweite der VAS.</p> <p>Patient:innen ohne Ereignis, die aus der Studie ausgeschieden sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen, die bis zum Database Cutoff Date noch kein Ereignis hatten, werden zum Zeitpunkt des Database Cutoff Date zensiert.</p> <p>Ergänzende Analyse</p> <p><i>Auswertung über den Studienverlauf</i></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine deskriptive Auswertung über den Studienverlauf dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt, sie befinden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date vom 26. Juli 2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der Full-Analysis-Set Population.</p>
	<p>6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); CR10: 10 Punkte Category Ratio scale; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Borg-Skala und EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZENITH						
Borg-Skala	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ZENITH als niedrig eingestuft.

Bei der Studie ZENITH handelt es sich um eine verblindete Studie, sowohl Prüfer:innen als auch Patient:innen waren verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der FAS-Population ausgewertet. Diese umfasst alle randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, ob eine Studienmedikation verabreicht wurde oder nicht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Borg-Skala und EQ-5D VAS) als niedrig bewertet.

Rücklaufquoten

Borg-Skala

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm liegt zu Baseline für alle Patient:innen eine Erhebung vor. Zu Woche 12 liegt die Information für 95 % der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen vor, zu Woche 24 für jeweils 75 % der Patient:innen. Danach sinken die Rücklaufquoten stetig, wobei zu bedenken ist, dass viele Patient:innen gar nicht länger beobachtet wurden und daher keine Erhebung aufweisen können. Dies trifft insbesondere im Kontrollarm zu. Hier wurden Patient:innen systematisch kürzer beobachtet, da sie die Studie deutlich früher verließen, um in die LTFU-Studie SOTERIA zu wechseln.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten Borg-Skala

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b = 20)	Placebo (N ^b = 24)
Pre-6MWD Dyspnoe Rücklaufquoten gemäß Borg-Skala, n (%)^c		
Baseline	20 (100,0)	24 (100,0)
Woche 3	19 (95,0)	23 (95,8)
Woche 12	18 (90,0)	23 (95,8)
Woche 24	15 (75,0)	18 (75,0)
Woche 36	11 (55,0)	11 (45,8)
Woche 48	9 (45,0)	5 (20,8)
Woche 60	7 (35,0)	3 (12,5)
Woche 72	5 (25,0)	1 (4,2)
Woche 84	2 (10,0)	1 (4,2)
Woche 96	2 (10,0)	0 (0,0)
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline		
c: Patient:innen mit nicht-fehlender Erhebung zum entsprechenden Zeitpunkt der Visite		
6MWD: 6-Minuten Gehstrecke; CR10: 10 Punkte Category Ratio scale; FK: Funktionsklasse; WHO: World Health Organization		

EQ-5D VAS

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm liegt zu Baseline für mindestens 90 % der Patient:innen eine Erhebung vor. Zu Woche 12 liegt die Information für etwa 70 % der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen vor. Zu Woche 24 sind die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen unter 70 %. Danach sinken die Rücklaufquoten stetig, wobei zu bedenken ist, dass viele Patient:innen gar nicht länger beobachtet wurden und daher keine Erhebung aufweisen können. Dies trifft insbesondere im Kontrollarm zu. Hier wurden Patient:innen systematisch kürzer beobachtet, da sie die Studie deutlich früher verließen, um in die LTFU-Studie SOTERIA zu wechseln.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten EQ-5D VAS

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b = 20)	Placebo (N ^b = 24)
EQ-5D VAS Rücklaufquoten, n (%)^c		
Baseline	18 (90,0)	22 (91,7)
Woche 12	14 (70,0)	16 (66,7)
Woche 24	13 (65,0)	12 (50,0)
Woche 36	12 (60,0)	6 (25,0)
Woche 48	7 (35,0)	4 (16,7)
Woche 60	5 (25,0)	1 (4,2)
Woche 72	4 (20,0)	0 (0,0)
Woche 84	1 (5,0)	1 (4,2)
Woche 96	1 (5,0)	0 (0,0)
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO FK IV zu Baseline		
c: Patient:innen mit nicht-fehlender Erhebung zum entsprechenden Zeitpunkt der Visite		
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FK: Funktionsklasse; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsymptomatik und Gesundheitszustand für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

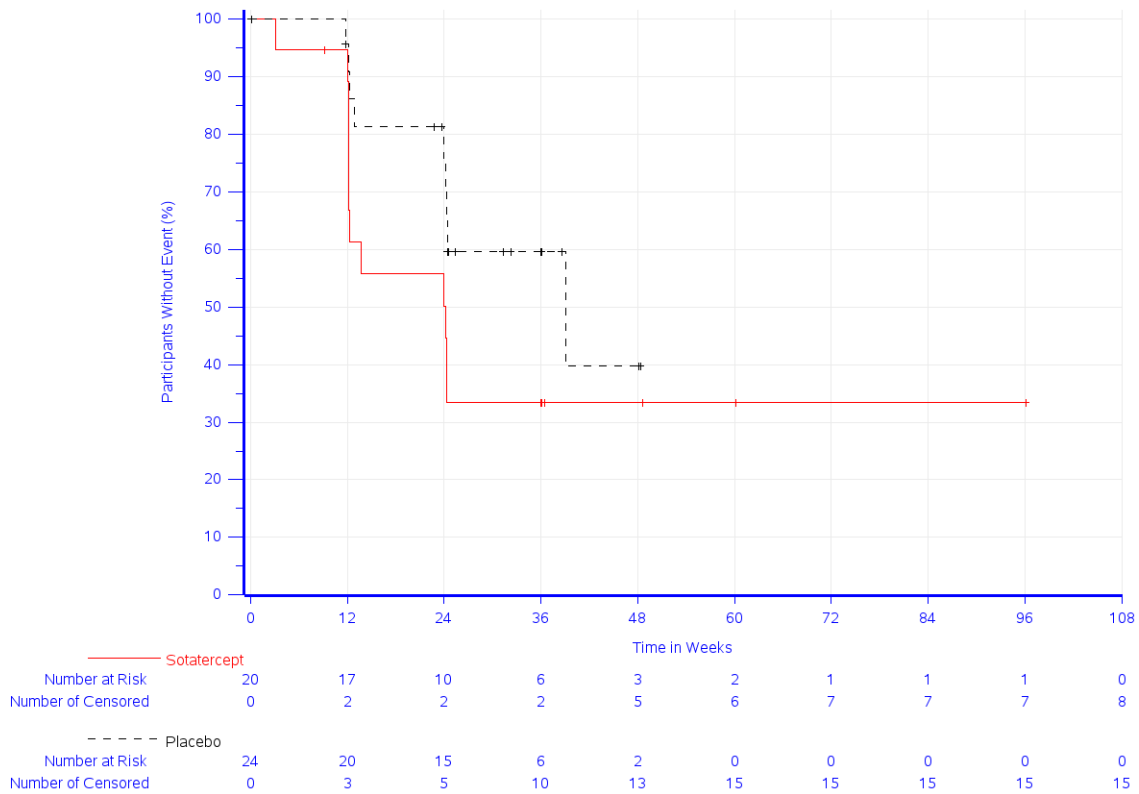
Hauptanalyse

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite des Pre-6MWD Dyspnoe-Wertes gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite des Pre-6MWD Dyspnoe-Wertes gemäß Borg-Skala	20	12 (60,0)	24,14 [12,14; -]	24	9 (37,5)	39,14 [24,14; -]	1,97 [0,83; 4,68]	0,126

a: Database cutoff date: 26. Juli 2024
 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline und ohne fehlende Erhebung zu Baseline sowie mindestens einer Post-Baseline Erhebung
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke); CR10: 10 Punkte Category Ratio scale; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Bei der Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite des Pre-6MWD Dyspnoe-Wertes gemäß Borg-Skala zeigt sich ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Sotatercept, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (Tabelle 4-37, Abbildung 10).



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Time to First Improvement >= 15% of Scale Range in Pre-6MWD Dyspnea Score (Assessed by Borg CR10 Scale)

Abbildung 10: Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung: Kaplan-Meier-Kurve für den Pre-6MWD Dyspnoe-Wert gemäß Borg-Skala der Studie ZENITH

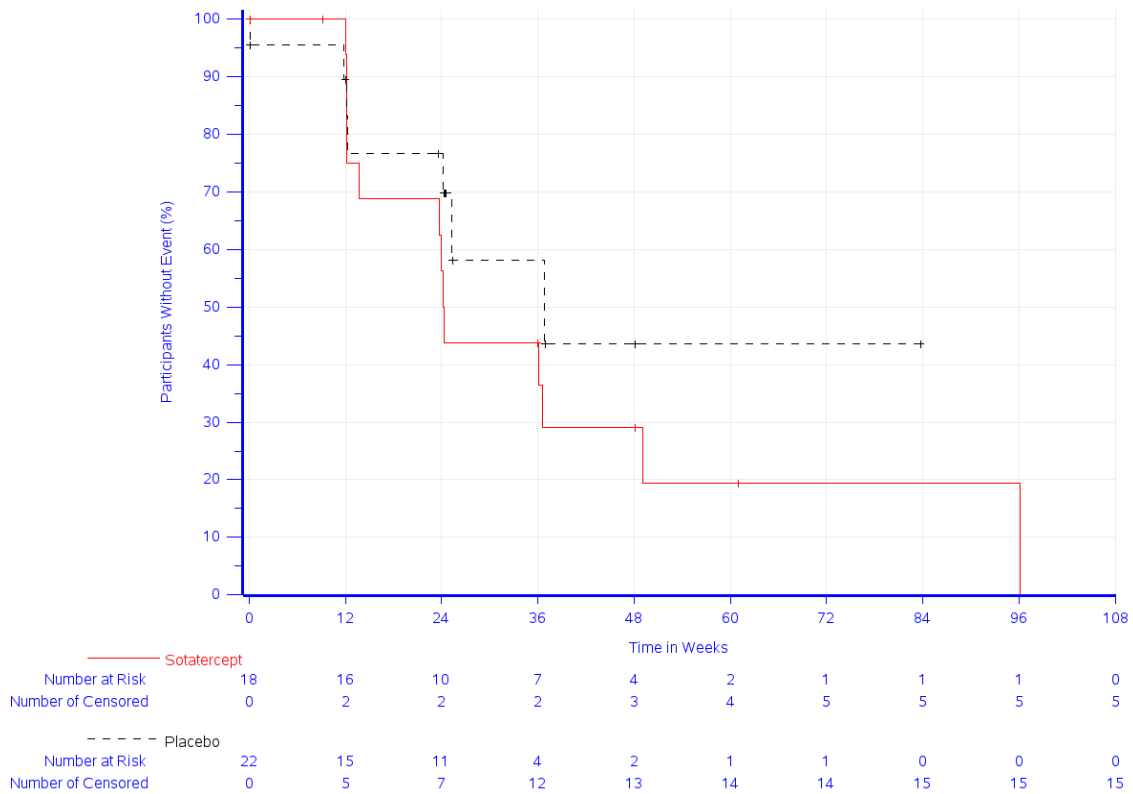
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite in der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite in der EQ-5D VAS	18	13 (72,2)	24,21 [12,14; 49,14]	22	7 (31,8)	36,86 [12,29; -]	1,65 [0,64; 4,22]	0,297

a: Database cutoff date: 26. Juli 2024
 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline und ohne fehlende Erhebung zu Baseline sowie mindestens einer Post-Baseline Erhebung
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

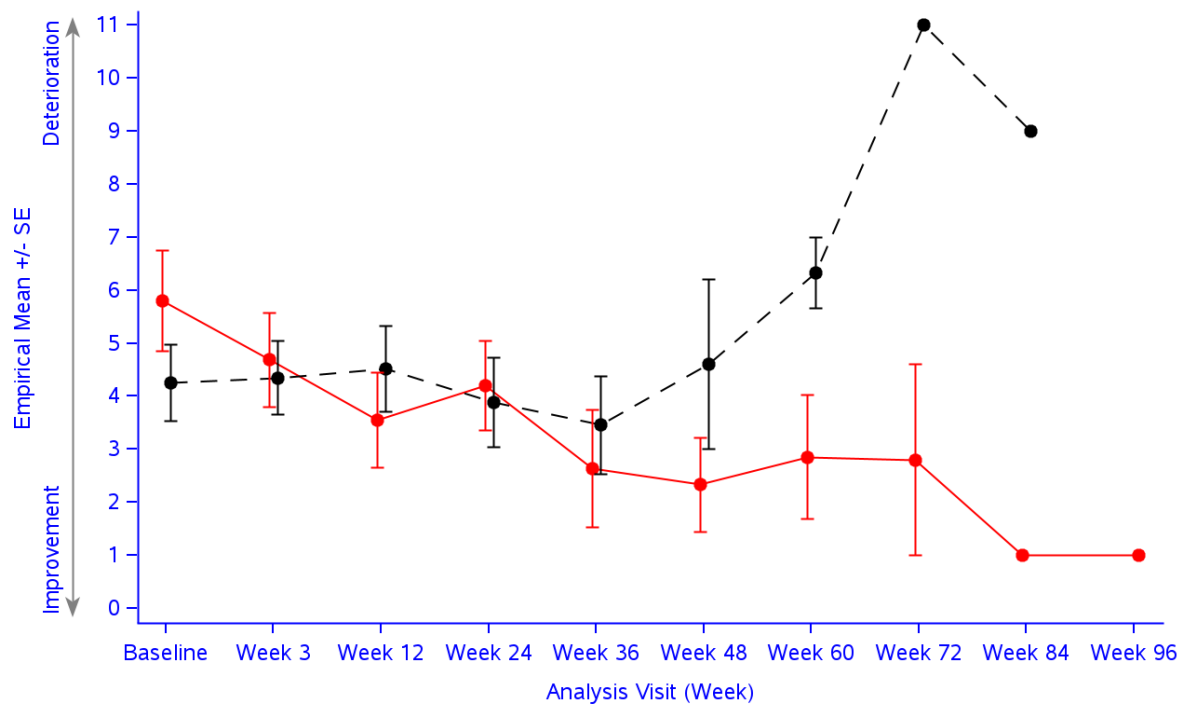
Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bei der VAS des EQ-5D bei der Auswertung zur Verbesserung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-38, Abbildung 11).



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Time to First Improvement >= 15% of Scale Range in EQ-5D VAS

Abbildung 11: Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung: Kaplan-Meier-Kurve für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Studie ZENITH

Auswertung über den Studienverlauf

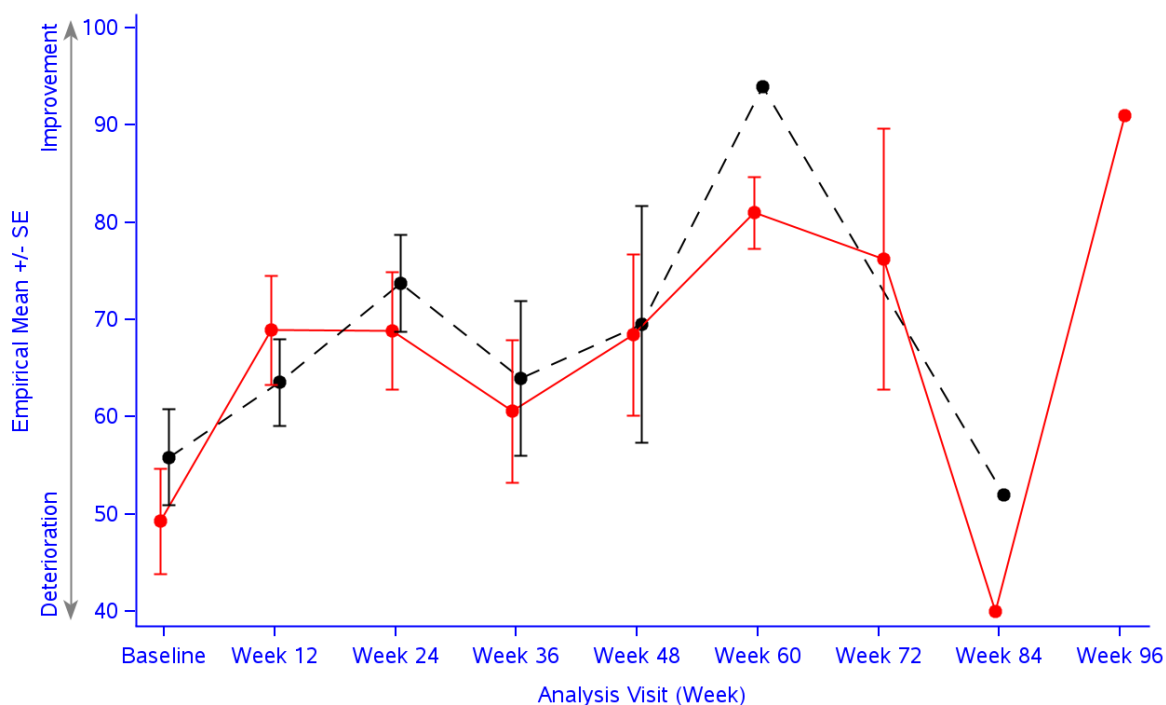


Number of participants

— Sotatercept	20	19	18	15	11	9	7	5	2	2
- - - Placebo	24	23	23	18	11	5	3	1	1	0

Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
Pre-6MWD Dyspnea Score (Borg CR10 Scale)

Abbildung 12: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Pre-6MWD Dyspnoe-Wert gemäß Borg-Skala zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of participants

— Sotatercept

18

14

13

12

7

5

4

1

1

- - - Placebo

22

16

12

6

4

1

0

1

0

Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
EQ-5D VAS

Abbildung 13: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Auswertungen über den Studienverlauf für den Pre-6MWD Dyspnoe-Wert gemäß Borg-Skala und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Nebenwirkungen - RCT

4.3.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
ZENITH	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p>Folgende Klassifizierung wurde in der Studie präspezifiziert und von den Prüfer:innen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: asymptomatische oder milde Symptome, rein klinische oder diagnostische Beobachtungen, keine Intervention indiziert; in der Regel vorübergehend; keine Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten. • Moderat: minimale, lokale oder nicht-invasive Eingriffe indiziert, Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten. • Schwer: schwer, medizinisch signifikant aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung erforderlich, Verhinderung der alltäglichen Aktivitäten. <p>Wenn sich der Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses ändert, wird dies als separates Ereignis erfasst.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei den Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein schweres unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, welches anhand der oben genannten Kriterien durch den:die Prüfarzt:in als „Schwer“ eingeordnet wird.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als jegliches unerwünschte Ereignis, das zum permanenten Absetzen der Studienmedikation führt.</p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden zum Zeitpunkt des Database Cutoff Dates, nach der letzten Dosis der Studienmedikation inkl. geplanter Sicherheitsnachbeobachtung (bis zu acht Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation), zum Todeszeitpunkt oder zum Zeitpunkt der Lungentransplantation zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird das Database Cutoff Date vom 26. Juli 2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 27.0) kodiert.</p> <p>Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Hierfür wurden die PT Pulmonale Hypertonie und Pulmonale arterielle Hypertonie ausgeschlossen.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZENITH						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ZENITH als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten erfolgte verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse	20	19 (95,0)	0,93 [0,14; 3,14]	24	22 (91,7)	5,21 [2,29; 9,14]	2,39 [1,23; 4,63]	0,010
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	20	11 (55,0)	52,43 [10,29; -]	24	16 (66,7)	23,00 [11,86; 55,00]	0,68 [0,31; 1,48]	0,332
Schwere unerwünschte Ereignisse	20	6 (30,0)	Nicht erreicht [35,29; -]	24	13 (54,2)	23,14 [9,29; -]	0,42 [0,16; 1,12]	0,083
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	20	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	24	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,374

a: Database cutoff date: 26. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie ZENITH zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sotatercept (HR [95 %-KI]: 2,39 [1,23; 4,63]; p = 0,010). Die Raten an Patient:innen mit unerwünschten Ereignissen sind vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Jedoch ist die mediane Zeit bis zum Ereignis bei Patient:innen, die mit Sotatercept behandelt wurden, mit 0,93 Wochen kürzer als bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben (5,21 Wochen, Tabelle 4-41, Abbildung 14).

In diesem Endpunkt sind sowohl patientenrelevante als auch nicht-patientenrelevante Ereignisse beinhaltet, daher erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend.

Die Ergebnisse der Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen gesamt ohne erkrankungsbezogene Ereignisse sind konsistent zu den hier dargestellten Ergebnissen und werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

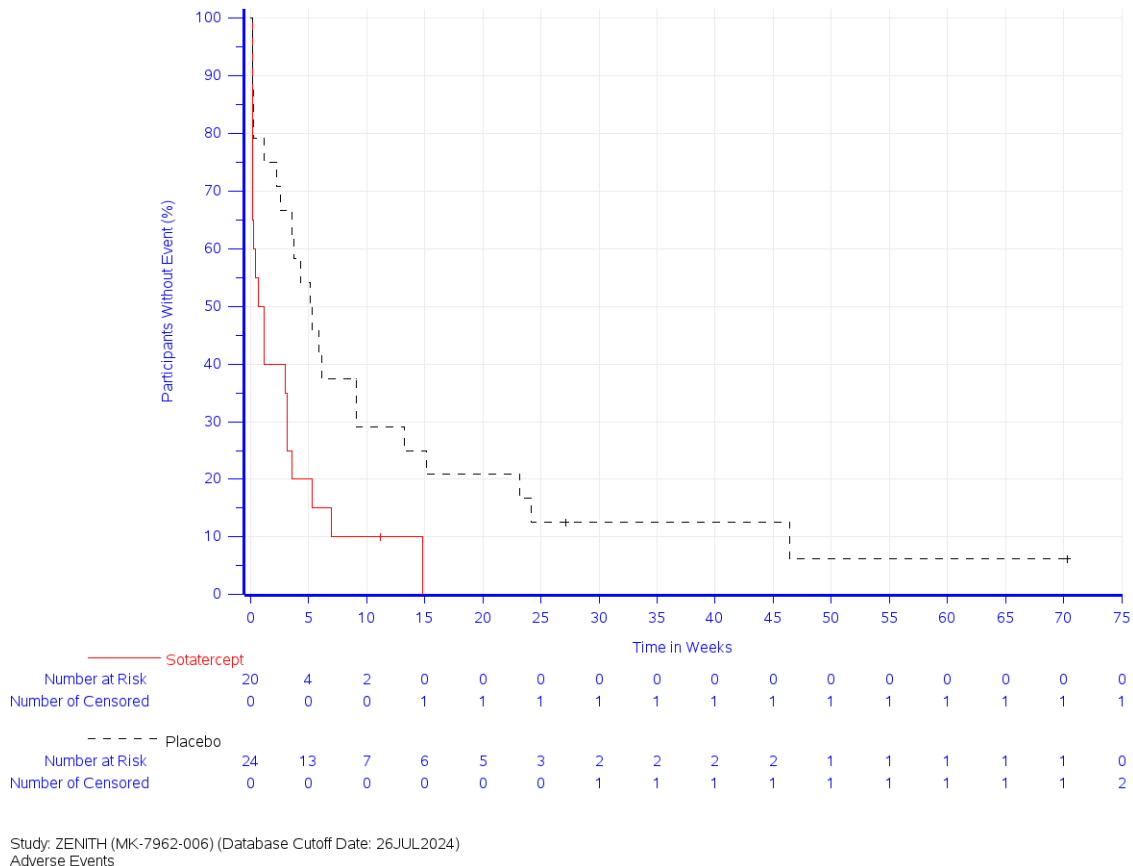
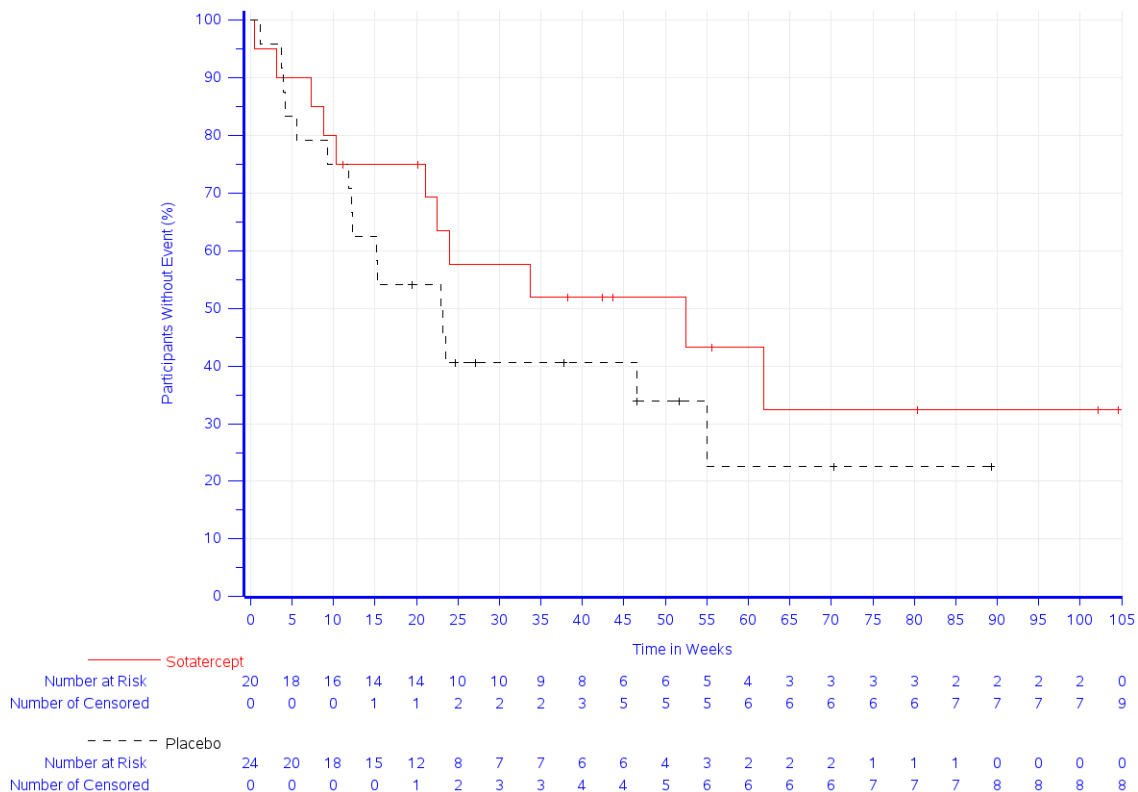


Abbildung 14: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie ZENITH

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie ZENITH zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein numerischer Vorteil von Sotatercept gegenüber Placebo, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,31; 1,48]; $p = 0,332$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Sotatercept behandelt wurden, bei 52,43 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben, bei 23,00 Wochen (Tabelle 4-41; Abbildung 15).

Die Ergebnisse der Analysen zu den Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse sind konsistent zu den hier dargestellten Ergebnissen und werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.



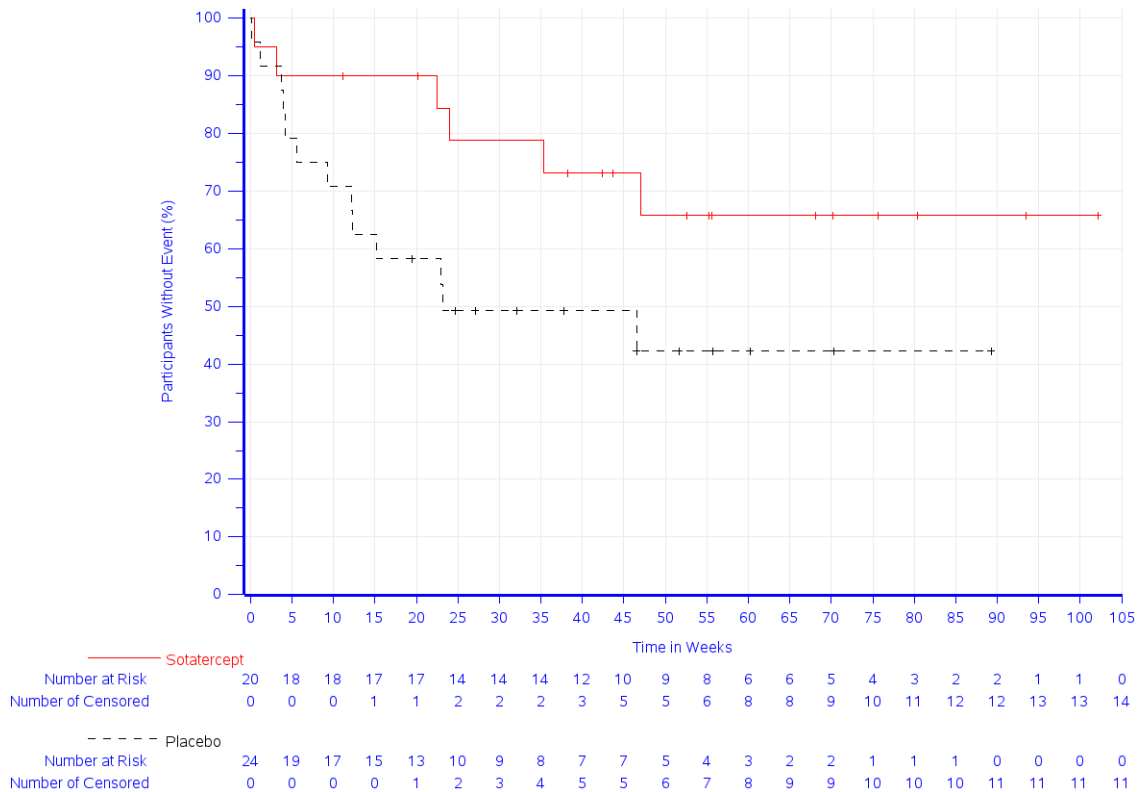
Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
Serious Adverse Events

Abbildung 15: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie ZENITH

Schwere unerwünschte Ereignisse

In der Studie ZENITH zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,16; 1,12]; $p = 0,083$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde bei Patient:innen, die mit Sotatercept behandelt wurden, nicht erreicht und lag bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben, bei 23,14 Wochen (Tabelle 4-41; Abbildung 16).

Die Ergebnisse der Analysen zu den Schweren unerwünschten Ereignissen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse sind konsistent zu den hier dargestellten Ergebnissen und werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.



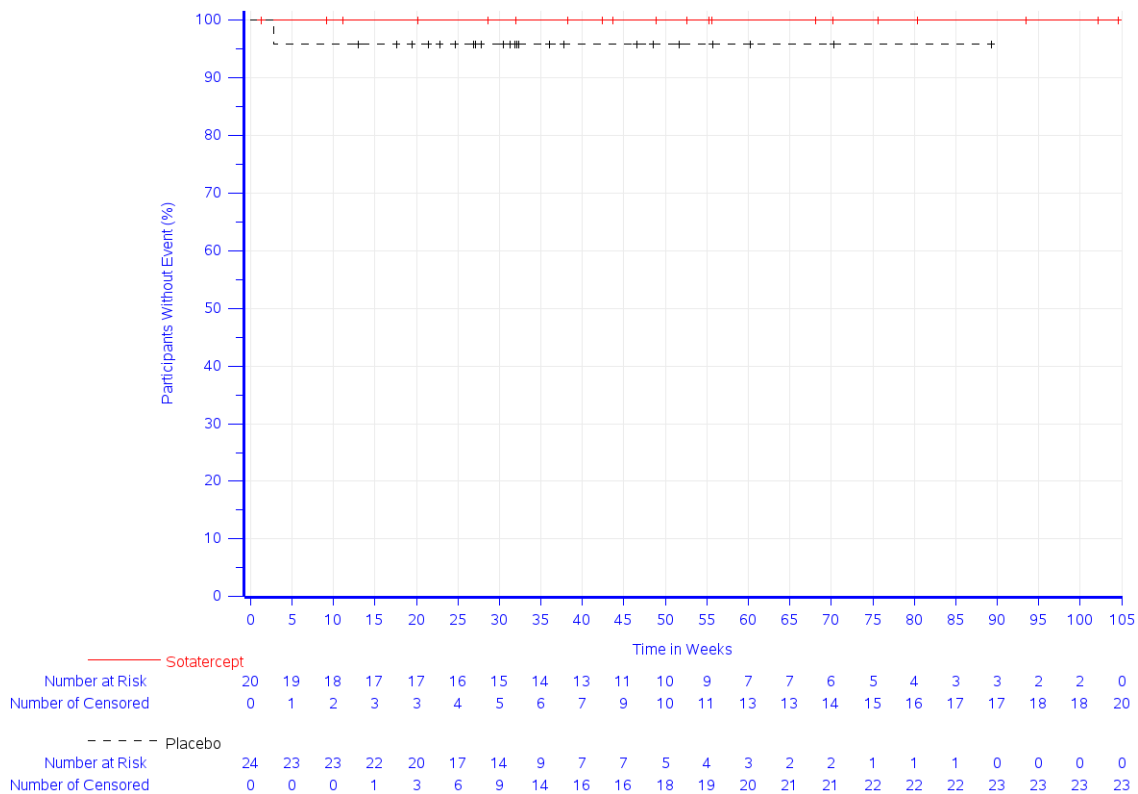
Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
Severe Adverse Events

Abbildung 16: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse der Studie ZENITH

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie ZENITH hat nur ein:e Patient:in im Placebo-Arm die Therapie abgebrochen. Unter Sotatercept traten keine Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf. Das HR konnte nicht berechnet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-41; Abbildung 17).

Die Ergebnisse der Analysen zum Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse sind konsistent zu den hier dargestellten Ergebnissen und werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation

Abbildung 17: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie ZENITH

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
ZENITH	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-39 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden zum Zeitpunkt des Database Cutoff Date, nach der letzten Dosis der Studienmedikation inkl. geplanter Sicherheitsnachbeobachtung (bis zu acht Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation), zum Todeszeitpunkt oder zum Zeitpunkt der Lungentransplantation zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Database Cutoff Date vom 26. Juli 2024 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 27.0) kodiert.</p>
APaT: All-Participants-as-Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZENITH						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: ApaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.						
APaT: All-Participants-as-Treated; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ZENITH als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) erfolgte verblindet. Der Endpunkt wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-5 beschriebenen Vorgehen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (25,0)	Nicht erreicht [21,9; -]	4 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,47; 6,49]	0,409	0,614
Anämie	2 (10,0)	Nicht erreicht [86,4; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,64 [0,14; 19,55]	0,695	n.s.
Polyzythaemie	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,121	n.s.
Thrombozytopenie	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,06 [0,42; 39,04]	0,226	n.s.
Herzkrankungen	8 (40,0)	Nicht erreicht [7,3; -]	11 (45,8)	29,1 [23,1; -]	0,86 [0,35; 2,16]	0,755	0,898
Herzversagen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,055	n.s.
Palpitationen	4 (20,0)	Nicht erreicht [64,6; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,22 [0,46; 38,83]	0,204	n.s.
Rechtsherzversagen	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,13; 4,62]	0,775	n.s.
Tachykardie	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [0,16; 20,70]	0,622	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [50,7; -]	4,04 [0,44; 36,93]	0,216	0,556
Augenerkrankungen	5 (25,0)	Nicht erreicht [26,9; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [46,4; -]	6,03 [0,70; 51,85]	0,102	0,555
Sehen verschwommen	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [46,4; -]	2,07 [0,18; 23,51]	0,556	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (70,0)	22,4 [5,0; 45,1]	11 (45,8)	31,1 [10,1; -]	1,80 [0,82; 3,98]	0,144	0,555
Diarrhoe	6 (30,0)	Nicht erreicht [31,3; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [0,50; 8,25]	0,319	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,114	n.s.
Haematochezie	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,112	n.s.
Übelkeit	5 (25,0)	Nicht erreicht [45,1; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,14 [0,51; 9,01]	0,302	n.s.
Erbrechen	4	Nicht erreicht	1	Nicht erreicht	3,73	0,247	n.s.

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	(20,0)	[45,1; -]	(4,2)	[-; -]	[0,40; 34,48]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	10 (50,0)	59,4 [0,7; -]	15 (62,5)	17,3 [6,1; -]	0,69 [0,31; 1,56]	0,374	0,611
Brustkorbbeschwerden	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,16; 8,23]	0,888	n.s.
Erschöpfung	5 (25,0)	Nicht erreicht [29,7; -]	6 (25,0)	Nicht erreicht [46,9; -]	0,87 [0,26; 2,88]	0,820	n.s.
Peripheres Ödem	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (20,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,08; 2,19]	0,307	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (75,0)	14,9 [9,4; 27,3]	12 (50,0)	27,1 [13,3; -]	1,84 [0,86; 3,96]	0,118	0,555
COVID-19	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,21; 5,17]	0,964	n.s.
Nasopharyngitis	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,04; 3,90]	0,434	n.s.
Pneumonie	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (16,7)	Nicht erreicht [40,7; -]	0,25 [0,03; 2,25]	0,215	n.s.
Sinusitis	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,072	n.s.
Harnwegsinfekt	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,080	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (20,0)	Nicht erreicht [34,3; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [0,43; 13,06]	0,327	0,588
Kontusion	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,112	n.s.
Untersuchungen	6 (30,0)	69,0 [24,1; -]	6 (25,0)	Nicht erreicht [24,1; -]	1,11 [0,36; 3,46]	0,858	0,898
Erhöhter Hämoglobin-Wert	2 (10,0)	Nicht erreicht [69,0; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,15; 20,57]	0,654	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (50,0)	36,1 [21,1; -]	10 (41,7)	46,6 [16,4; -]	1,17 [0,49; 2,84]	0,721	0,898
Hypokaliämie	5 (25,0)	Nicht erreicht [33,1; -]	4 (16,7)	Nicht erreicht [46,6; -]	1,39 [0,37; 5,25]	0,623	n.s.
Eisenmangel	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [33,0; -]	0,87 [0,12; 6,31]	0,890	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (40,0)	68,1 [17,1; -]	9 (37,5)	Nicht erreicht [20,7; -]	0,85 [0,32; 2,26]	0,752	0,898
Arthralgie	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,19; 4,82]	0,958	n.s.
Rueckenschmerzen	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,56 [0,23; 28,24]	0,443	n.s.
Muskelspasmen	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,03; 2,72]	0,287	n.s.
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	2 (10,0)	Nicht erreicht [68,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,232	n.s.
Myalgie	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,45 [0,22; 27,06]	0,464	n.s.

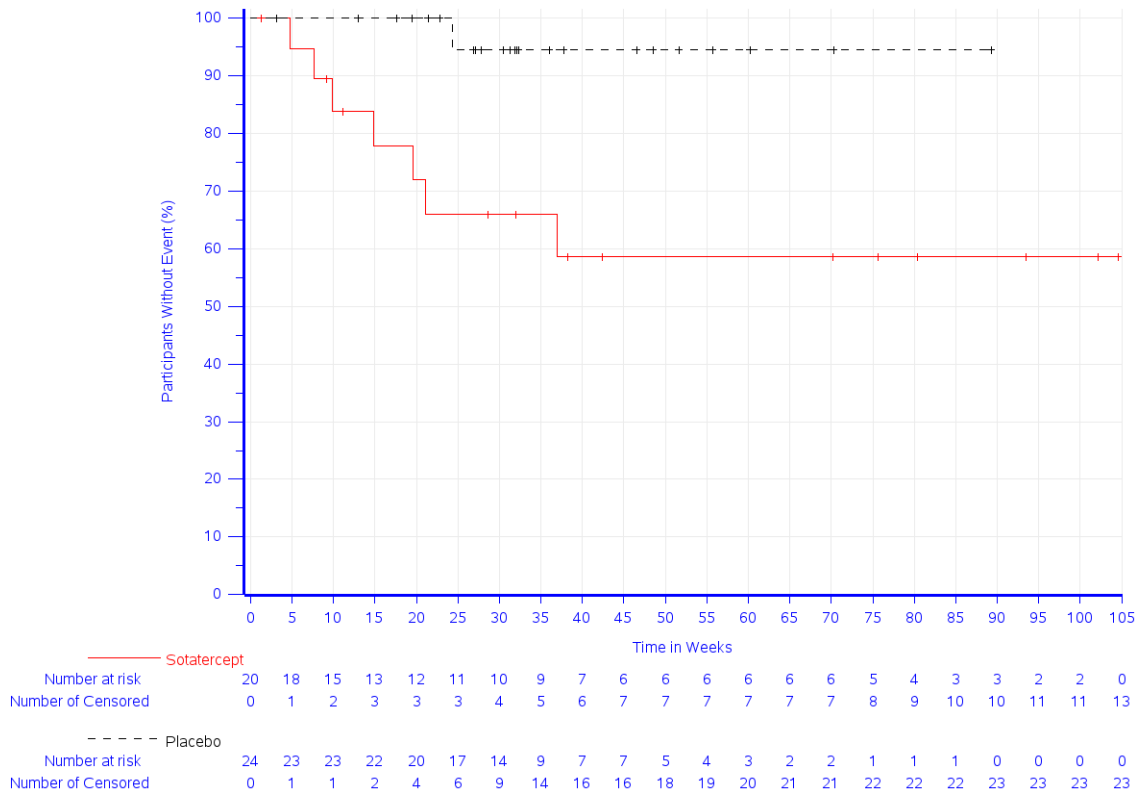
Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	3 (15,0)	Nicht erreicht [78,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,172	0,555
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (15,0)	Nicht erreicht [78,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,172	0,555
Erkrankungen des Nervensystems	9 (45,0)	Nicht erreicht [3,1; -]	10 (41,7)	46,4 [18,1; -]	1,09 [0,44; 2,71]	0,847	0,898
Schwindel	2 (10,0)	Nicht erreicht [57,1; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [44,0; -]	0,83 [0,11; 6,23]	0,860	n.s.
Kopfschmerzen	6 (30,0)	Nicht erreicht [7,9; -]	7 (29,2)	Nicht erreicht [46,4; -]	1,03 [0,34; 3,06]	0,964	n.s.
Synkope	3 (15,0)	Nicht erreicht [39,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,160	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,18 [0,32; 31,32]	0,321	0,588
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (15,0)	Nicht erreicht [59,3; -]	5 (20,8)	60,0 [46,7; -]	0,47 [0,11; 2,03]	0,312	0,588
Chronische Nierenerkrankung	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,168	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (55,0)	27,3 [19,6; -]	17 (70,8)	23,6 [11,7; 46,9]	0,59 [0,27; 1,28]	0,185	0,555
Husten	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	68,0 [46,4; -]	0,72 [0,10; 5,30]	0,751	n.s.
Dyspnoe	4 (20,0)	Nicht erreicht [62,1; -]	9 (37,5)	46,9 [27,1; -]	0,30 [0,09; 1,03]	0,056	n.s.
Nasenbluten	7 (35,0)	Nicht erreicht [19,6; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	9,79 [1,20; 79,83]	0,033	n.s.
Pulmonale arterielle Hypertonie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (41,7)	55,0 [23,6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (55,0)	35,1 [4,0; -]	6 (25,0)	83,1 [48,6; -]	2,55 [0,93; 6,98]	0,069	0,555
Ekzem	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,117	n.s.
Erythem	3 (15,0)	Nicht erreicht [48,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,081	n.s.
Juckreiz	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,184	n.s.
Ausschlag	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [48,6; -]	1,53 [0,13; 17,38]	0,734	n.s.
Teleangiektasie	5 (25,0)	Nicht erreicht [45,1; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,70 [0,54; 41,08]	0,162	n.s.
Gefäßerkrankungen	5 (25,0)	Nicht erreicht [38,9; -]	5 (20,8)	Nicht erreicht [46,4; -]	0,92 [0,26; 3,29]	0,898	0,898
Hypotonie	4 (20,0)	Nicht erreicht [38,9; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [46,4; -]	1,42 [0,31; 6,48]	0,649	n.s.

a: Database Cutoff Date: 26. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustiert er p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c							
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)							
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)							
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.							
FDR: False Discovery Rate; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)							

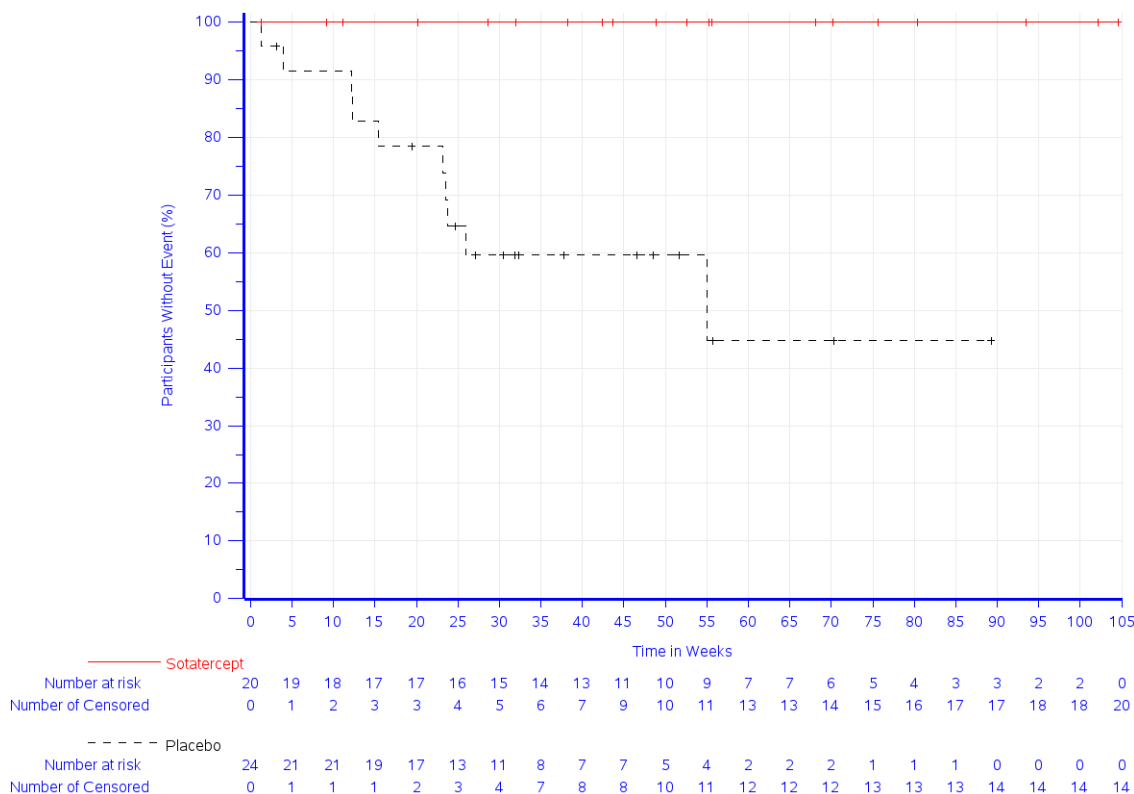
In der Studie ZENITH zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,27; 1,28]; $p = 0,185$; $p_{\text{adj}} = 0,555$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Nasenbluten (HR [95 %-KI]: 9,79 [1,20; 79,83]; $p = 0,033$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 18)
- Pulmonale arterielle Hypertonie: Bei 10 Patient:innen im Placebo-Arm trat eine Verschlechterung des PT PAH als Unerwünschtes Ereignis auf. Unter Sotatercept zeigte kein:e Patient:in eine Verschlechterung des PT PAH als Unerwünschtes Ereignis. Das HR konnte nicht berechnet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug im Placebo-Arm 55,0 Wochen und wurde bei Patient:innen, die mit Sotatercept behandelt wurden, nicht erreicht (Abbildung 19). Dies unterstreicht die sehr gute Wirksamkeit von Sotatercept. Das Risiko für ein Fortschreiten der Grunderkrankung wird verringert.



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Adverse Event - Preferred Term: Epistaxis

Abbildung 18: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Nasenbluten für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie ZENITH



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Adverse Event - Preferred Term: Pulmonary arterial hypertension

Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pulmonale arterielle Hypertonie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie ZENITH

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustiert er p-Wert ^g
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c							
Herzerkrankungen	4 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (33,3)	Nicht erreicht [23,1; -]	0,57 [0,17; 1,90]	0,359	0,779
Vorhoftachykardie	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,271	n.s.
Herzversagen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,105	n.s.
Rechtsherzversagen	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,13; 4,62]	0,775	n.s.
Tachykardie	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,271	n.s.
Erkrankungen des	1	Nicht erreicht	2	Nicht erreicht	0,35	0,425	0,779

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c							
Gastrointestinaltrakts	(5,0)	[67,3; -]	(8,3)	[-; -]	[0,03; 4,52]		
Haematemesis	1 (5,0)	Nicht erreicht [67,3; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,593	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (20,8)	Nicht erreicht [40,7; -]	0,66 [0,16; 2,79]	0,575	0,801
Bronchitis viral	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,258	n.s.
COVID-19	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,350	n.s.
Grippe	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,258	n.s.
Klebsiella-Bakteriämie	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,264	n.s.
Pneumonie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (16,7)	Nicht erreicht [40,7; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,040	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (15,0)	Nicht erreicht [51,1; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,25; 9,19]	0,655	0,801
Elektrolytungleichgewicht	1 (5,0)	Nicht erreicht [51,1; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,480	n.s.
Hypervolaemie	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,289	n.s.
Hypokaliämie	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,08; 19,32]	0,894	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,212	0,759
Adenokarzinom des Magens	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,463	n.s.
Boesartiges Melanom	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,352	n.s.
Boesartige Neubildung	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,423	n.s.
Produkt-assoziierte Probleme	1 (5,0)	Nicht erreicht [52,4; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,04; 12,14]	0,797	0,877
Dislokation eines Medizinprodukts	1 (5,0)	Nicht erreicht [52,4; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,527	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,05; 15,21]	0,949	0,949
Chronische Nierenerkrankung	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,423	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (50,0)	55,0 [23,1; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,003
Dyspnoe	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,184	n.s.
Pulmonale arterielle Hypertonie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (37,5)	55,0 [23,6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	n.s.
Pulmonale Hypertonie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,169	n.s.

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c							
Respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,208	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,276	0,759
Hautulkus	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,276	n.s.
Chirurgische und medizinische Eingriffe	1 (5,0)	Nicht erreicht [61,9; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,593	0,801
Therapieänderung	1 (5,0)	Nicht erreicht [61,9; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,593	n.s.
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [46,6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,127	0,698

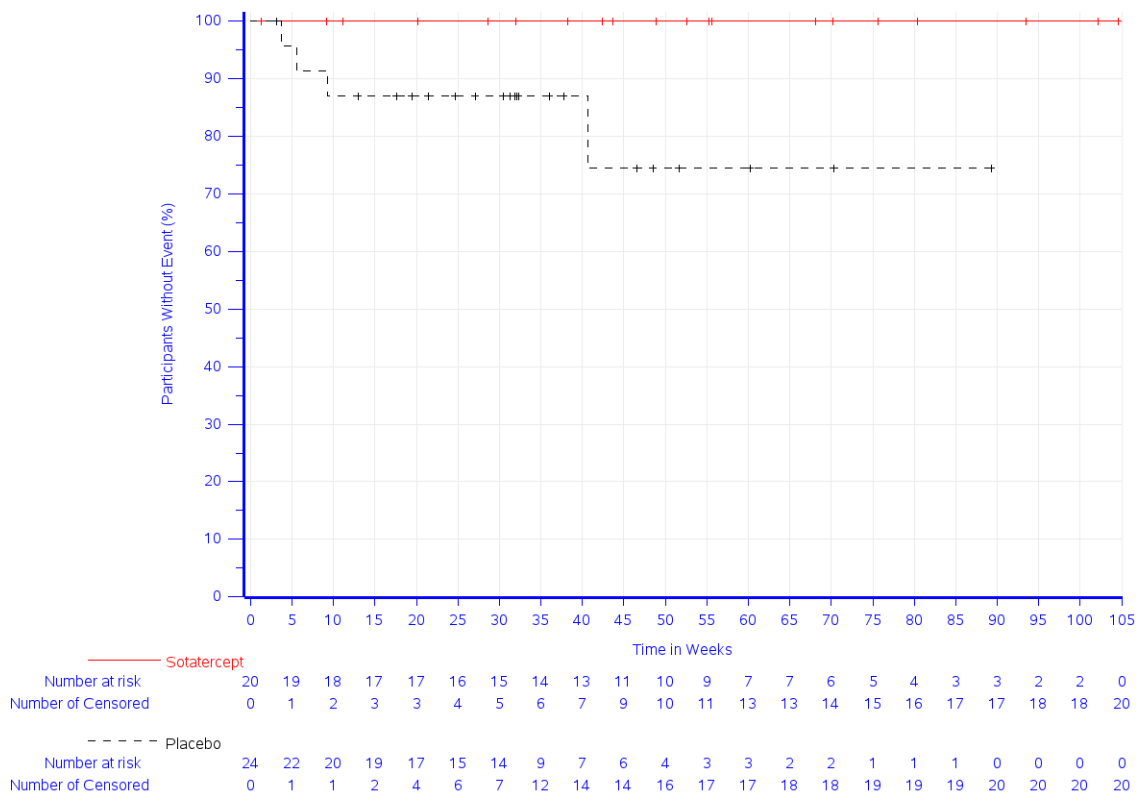
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten.
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.
FDR: False Discovery Rate; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

In der Studie ZENITH zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,16; 2,79]; $p = 0,575$; $p_{adj} = 0,801$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-45):

- Pneumonie: Bei 4 Patient:innen im Placebo-Arm trat der PT Pneumonie als Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Unter Sotatercept erlitt kein:e Patient:in den PT Pneumonie als Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das HR konnte nicht berechnet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Abbildung 20).

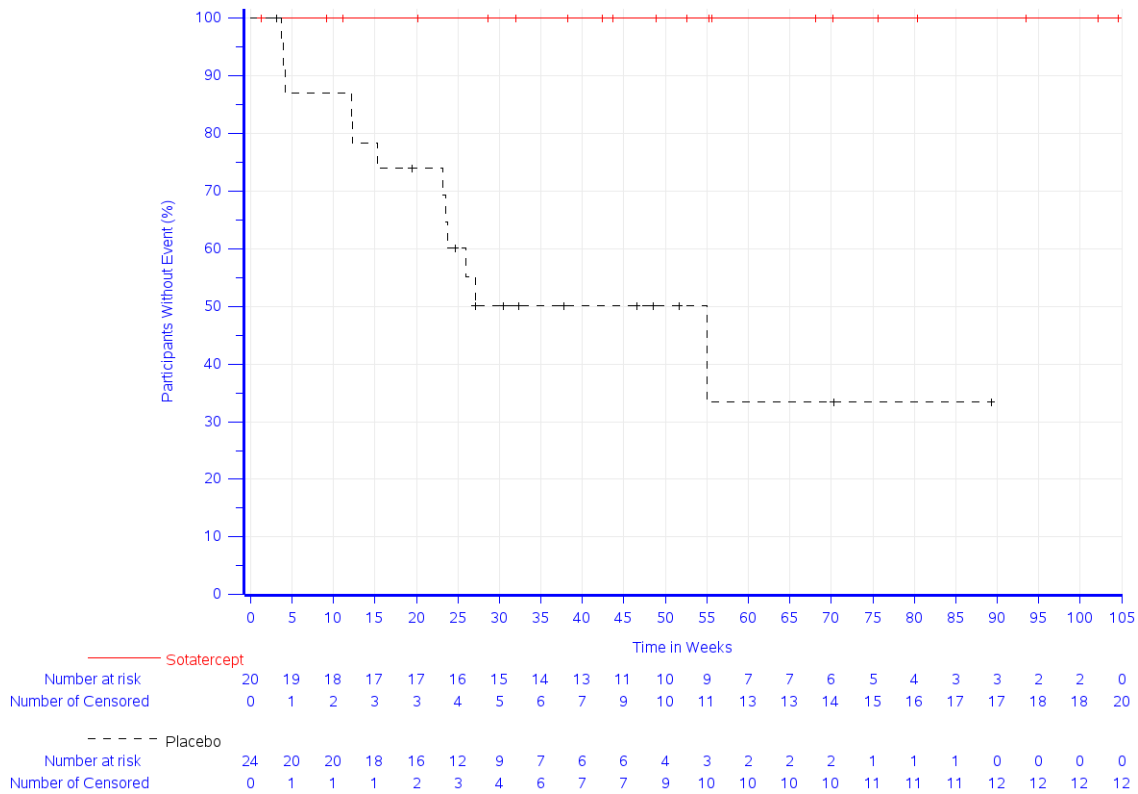
Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 21) zeigt sich zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sotatercept (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{adj} = 0,003$). Das HR konnte nicht berechnet werden. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-45):

- Pulmonale arterielle Hypertonie: Bei 9 Patient:innen im Placebo-Arm trat eine Verschlechterung des PT PAH als Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Unter Sotatercept zeigte kein:e Patient:in eine Verschlechterung des PT PAH als Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das HR konnte nicht berechnet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug im Placebo-Arm 55,0 Wochen und wurde bei Patient:innen, die mit Sotatercept behandelt wurden, nicht erreicht (Abbildung 22). Dies unterstreicht die sehr gute Wirksamkeit von Sotatercept. Das Risiko für ein Fortschreiten der Grunderkrankung wird verringert.



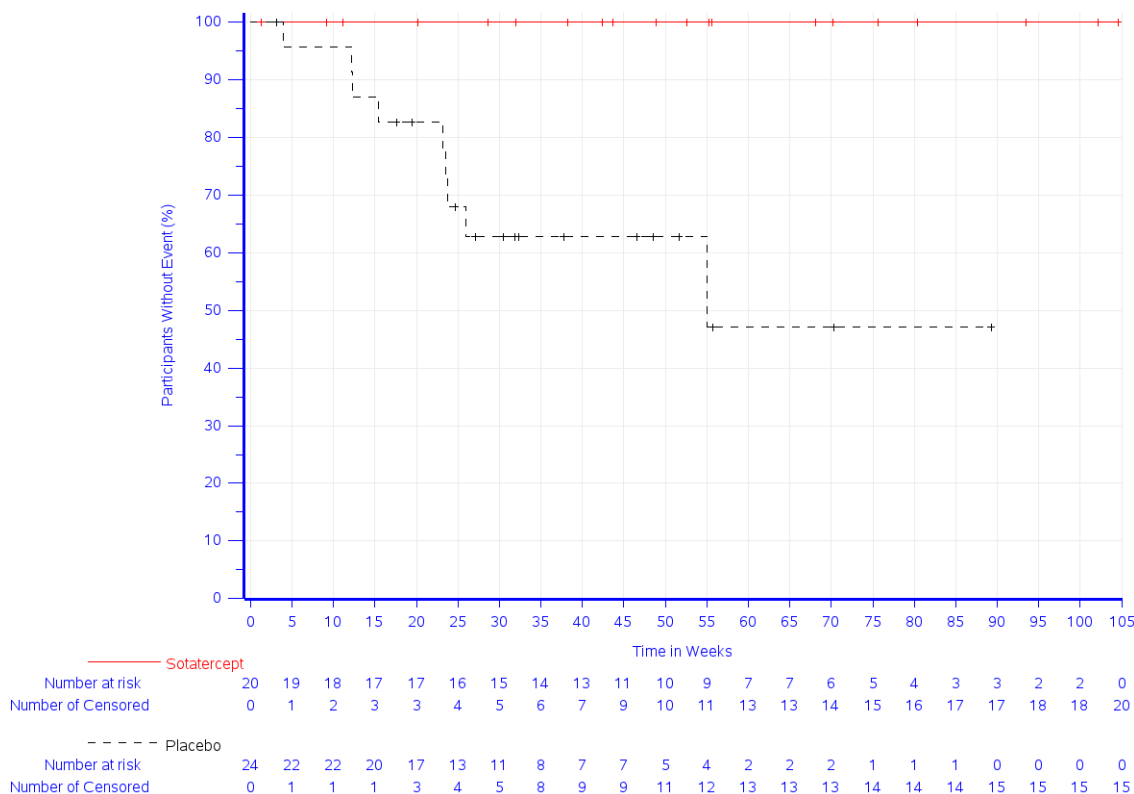
Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Serious Adverse Event - Preferred Term: Pneumonia

Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Serious Adverse Event - Preferred Term: Pulmonary arterial hypertension

Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pulmonale arterielle Hypertonie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH

Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c							
Herzkrankungen	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (33,3)	Nicht erreicht [23,1; -]	0,26 [0,06; 1,24]	0,091	0,317
Herzversagen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,105	n.s.
Perikarderguss	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,273	n.s.
Rechtsherzversagen	2 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,13; 4,62]	0,775	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,04; 5,30]	0,534	0,593
Barrett-Ulkus	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,460	n.s.

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,05; 5,99]	0,615	0,615
Erschöpfung	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,06; 16,52]	0,986	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,111	0,317
Pneumonie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,111	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,289	0,413
Hypokaliämie	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,289	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,276	0,413
Osteoarthritis	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,276	n.s.
Tenosynovitis	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,276	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,423	0,528
Boesartige Neubildung	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,423	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (37,5)	Nicht erreicht [26,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,003	0,034
Dyspnoe	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,184	n.s.
Pulmonale arterielle Hypertonie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	7 (29,2)	Nicht erreicht [26,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,012	n.s.
Pulmonale Hypertonie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,169	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,276	0,413
Hautulkus	1 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,276	n.s.
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (8,3)	Nicht erreicht [46,6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,127	0,317

a: Database cutoff date: 26. Juli 2024

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten.

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

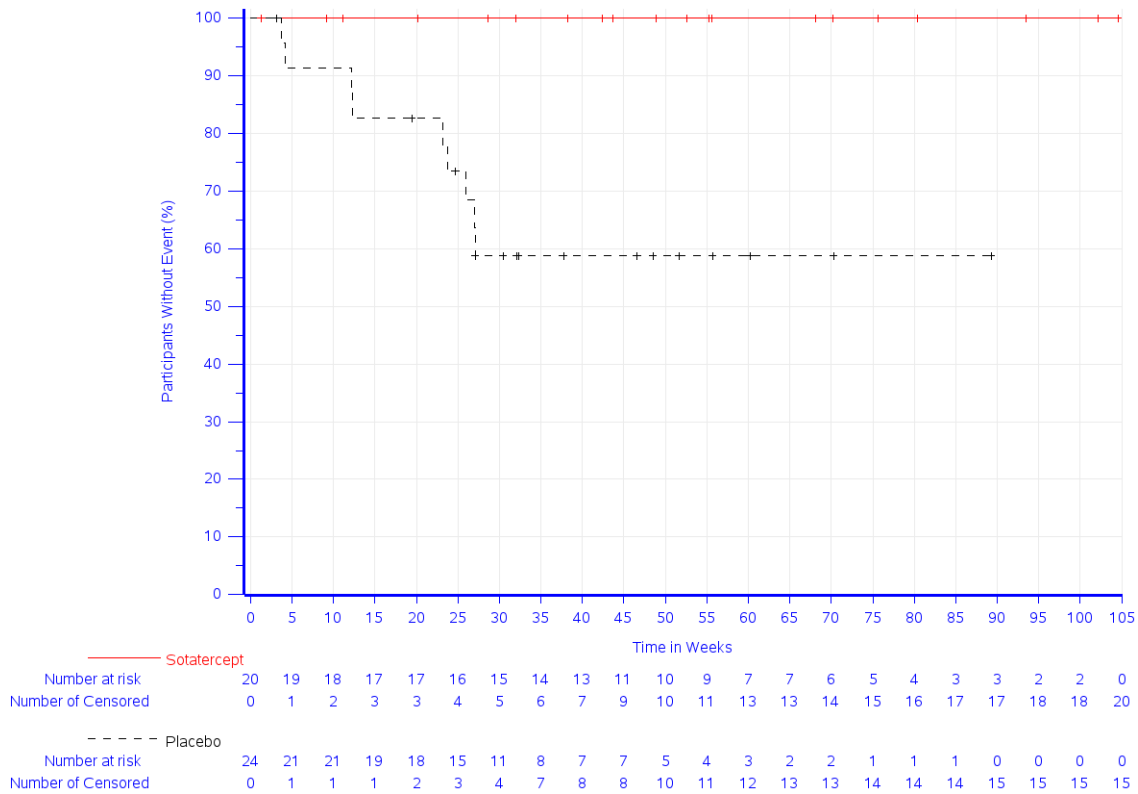
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren.

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept (N ^b =20)		Placebo (N ^b =24)		Sotatercept vs. Placebo		
	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustiert er p-Wert ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c							
FDR: False Discovery Rate; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)							

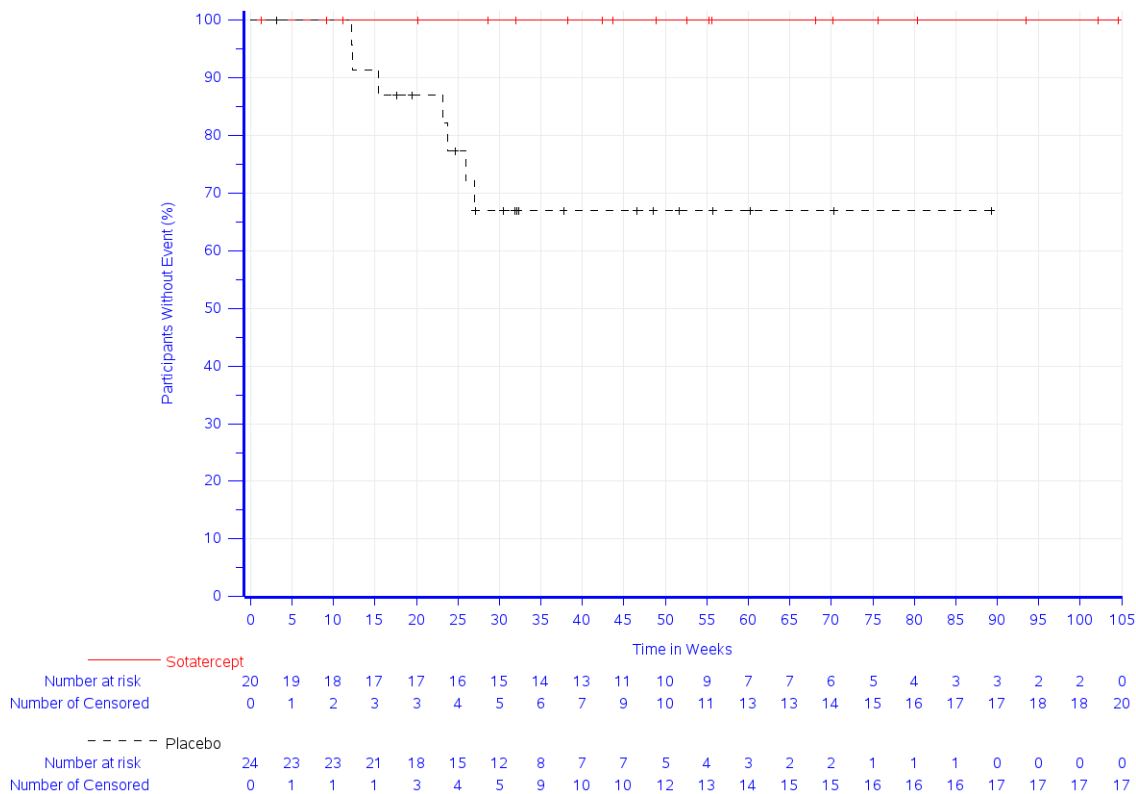
In der Studie ZENITH zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 23) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sotatercept (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,034$). Das HR konnte nicht berechnet werden. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-45):

- Pulmonale arterielle Hypertonie: Bei 7 Patient:innen im Placebo-Arm trat eine Verschlechterung des PT PAH als Schweres unerwünschtes Ereignis auf. Unter Sotatercept zeigte kein:e Patient:in eine Verschlechterung des PT PAH als Schweres unerwünschtes Ereignis. Das HR konnte nicht berechnet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Abbildung 24). Dies unterstreicht die sehr gute Wirksamkeit von Sotatercept. Das Risiko für ein Fortschreiten der Grunderkrankung wird verringert.



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
 Severe Adverse Event - System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 26JUL2024)
Severe Adverse Event - Preferred Term: Pulmonary arterial hypertension

Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pulmonale arterielle Hypertonie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie ZENITH

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

In der Studie ZENITH gab es einen Therapieabbruch im Placebo-Arm wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT). Das PT, das zum Therapieabbruch führte, war Elektrokardiogramm QT verlängert aus der SOC Untersuchungen.

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in der Studie ZENITH beobachtete Sicherheitsprofil von Sotatercept stimmt in der Gesamtschau mit dem bereits in der Fachinformation ausgewiesenen und in der Erstbewertung festgestellten Sicherheitsprofil überein, es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline (9 bis 10 vs. ≥ 11)	PAH-Subtyp (mit assoziierter Bindegeweberkrankung vs. ohne assoziierte Bindegeweberkrankung)
ZENITH					
Mortalität					
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●
Morbidität					
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung	●	●	●	●	●
Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg- Skala	○	○	○	○	○
Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^a	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^b	○ ^c	○ ^c	○ ^c	○ ^c	○ ^c
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.c.: not calculated (nicht berechnet)</p> <p>a: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC</p>					

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline (9 bis 10 vs. ≥ 11)	PAH-Subtyp (mit assoziierter Bindegeweberkrankung vs. ohne assoziierte Bindegeweberkrankung)
ZENITH					
und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet.					
c: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind:					
- Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5					
UND					
- Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation					
6MWD: 6-minutes-walking-distance (6-Minuten- Gehstrecke); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; SOC: Systemorganklasse; PA: Pulmonale arterielle Hypertonie; PT: Preferred Terms; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)					

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmofifikation (Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht-signifikanten Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 bis Tabelle 4-52 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-48 bis Tabelle 4-52) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, für die Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie ZENITH durchgeführt wurden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Es wurden keine Interaktionstests berechnet. Die Bedingungen mindestens zehn Patient:innen pro Subgruppenkategorie und mindestens zehn Patient:innen mit Ereignis in einer der

Subgruppen sind nicht erfüllt. Die deskriptiven Ergebnisse der Subgruppen befinden sich in Anhang 4-G.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Morbidität

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

Tabelle 4-48: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ZENITH (MK-7962-006) ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Geschlecht	Alter (Jahre)	Region	REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline	PAH-Subtyp
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung	n.c.	0,567	n.c.	n.c.	0,855
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) Diese Tabelle beinhaltet das erste Ereignis einer beurteilten und bestätigten Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung ≥ 24 Stunden, einer Lungentransplantation oder eines Todes jeglicher Ursache vor dem Database Cutoff Date. Beinhaltet alle vor dem Database Cutoff Date gemeldeten Todesfälle unabhängig einer Bewertung und unabhängig davon, ob sie während der Studie ZENITH oder danach aufgetreten sind. n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management					

Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD

Tabelle 4-49: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ZENITH (MK-7962-006) ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Geschlecht	Alter (Jahre)	Region	REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline	PAH-Subtyp
Morbidität					
Zeit bis zur ersten Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke (Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 40 Meter)	n.c.	0,042 ^c	n.c.	0,718	0,822
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala

Tabelle 4-50: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ZENITH (MK-7962-006) ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Geschlecht	Alter (Jahre)	Region	REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline	PAH Subtyp
Morbidität					
Zeit bis zur ersten Verbesserung \geq 15% der Skalenspannweite des Pre-6MWD Dyspnoe Wertes gemäß Borg-Skala	n.c.	0,571	n.c.	0,023^c	0,918
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 6MWD: 6-Minuten Gehstrecke; CR10: 10 Punkte Category Ratio scale; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management					

Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS

Tabelle 4-51: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ZENITH (MK-7962-006) ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Geschlecht	Alter (Jahre)	Region	REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline	PAH Subtyp
Morbidität					
Zeit bis zur ersten Verbesserung \geq 15% der Skalenspannweite in der EQ-5D VAS	n.c.	0,307	n.c.	0,068	0,031^c
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ZENITH (MK-7962-006) ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Geschlecht	Alter (Jahre)	Region	REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline	PAH Subtyp
notwendig); PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management					

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-52: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ZENITH (MK-7962-006) ^a	p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest ^b				
	Geschlecht	Alter (Jahre)	Region	REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline	PAH-Subtyp
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten					
Unerwünschte Ereignisse	n.c.	0,403	n.c.	0,280	0,033^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.c.	0,863	n.c.	0,940	0,929
Schwere unerwünschte Ereignisse	n.c.	0,384	n.c.	0,452	0,724
a: Database cutoff date: 26. Juli 2024 b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,050 n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management					

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Es wurden keine Interaktionstests berechnet, da für keines der Ereignisse die Bedingungen „mindestens zehn Patient:innen pro Subgruppenkategorie und „mindestens zehn Patient:innen mit Ereignis in einer der Subgruppen“ erfüllt sind. Die deskriptiven Ergebnisse der Subgruppen befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

Der folgende Abschnitt enthält die Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, werden im Anhang 4-G dargestellt.

In der Endpunktkategorie Mortalität wurden keine Interaktionstests berechnet, da für keines der Ereignisse die Bedingungen „mindestens zehn Patient:innen pro Subgruppenkategorie“ und „mindestens zehn Patient:innen mit Ereignis in einer der Subgruppen“ erfüllt sind.

In der Endpunktkategorie Morbidität gibt es eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD in der Subgruppe nach Alter.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar; $p = 0,011$) zugunsten von Sotatercept. In der Subgruppenausprägung < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, die Effektrichtung ist jedoch in beiden Subgruppenkategorien gleich.

Bei keinem weiteren Endpunkt treten potenzielle Effektmodifikationen nach Alter auf. Daher wird nur von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen.

In der Endpunktkategorie Morbidität gibt es eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala pre 6MWD-Test in der Subgruppe nach REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung ≥ 11 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 6,04 [1,26; 28,89]; $p = 0,024$) zugunsten von Sotatercept. In der Subgruppenausprägung 9 bis 10 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei keinem weiteren Endpunkt treten potenzielle Effektmodifikationen nach REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline auf. Daher wird nur von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen.

In der Endpunktkategorie Morbidität gibt es eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt EQ-5D VAS in der Subgruppe nach PAH-Subtyp.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,031$ ergibt sich in keiner der Subgruppenausprägung ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt, dies entspricht dem Ergebnis der Hauptanalyse. Daher wird nur von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen.

Bei den Unerwünschten Ereignissen ist eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtrate an Unerwünschten Ereignissen in der Subgruppe nach PAH-Subtyp zu beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung ohne assoziierte Bindegewebserkrankung ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 4,40 [1,91; 10,13]; $p < 0,001$) zuungunsten von Sotatercept. In der Subgruppenausprägung Assoziierte Bindegewebserkrankung zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied bei einer sehr geringen Anzahl an Patient:innen in dieser Subgruppenkategorie.

Der Effekt in der Subgruppenausprägung ohne assoziierte Bindegewebserkrankung entspricht dem Gesamteffekt. Daher wird nur von einer scheinbaren Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZENITH)

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo		p-Wert für Interaktions test ^f
	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Zeit bis zur ersten Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke (Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 40 Meter)	N ^b			N ^b					
Alter (Jahre)									
<65	13 9 (69,2)	0,9 [0,7; 5,6]		19 9 (47,4)	8,3 [0,8; -]		2,14 [0,84; 5,48]	0,113	0,042
≥ 65	7 6 (85,7)	2,8 [0,7; 2,8]		5 0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]		n.a. [n.a.; n.a.]	0,011	

a: Database cutoff date: 26. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) mit Efron's Methode des Tie-Handling
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZENITH)

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo		p-Wert für Interaktions test ^f
	Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:inne n mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite des Pre-6MWD Dyspnoe Wertes gemäß Borg-Skala	N ^b			N ^b					
REVEAL Lite 2.0 Risiko Score zu Baseline ^g									
9 bis 10	8 3 (37,5)	Nicht erreicht [0,7; -]		15 7 (46,7)	9,0 [3,0; -]		0,67 [0,17; 2,62]	0,560	0,023
≥ 11	12 9 (75,0)	2,8 [2,8; 5,6]		9 2 (22,2)	Nicht erreicht [2,8; -]		6,04 [1,26; 28,89]	0,024	

a: Database cutoff date: 26. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline und ohne fehlende Erhebung zu Baseline sowie mindestens einer Post-Baseline Erhebung
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) mit Efron's Methode des Tie-Handling
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
g: Patient:innen mit einem REVEAL Lite 2.0 Risiko Score < 9 zum Zeitpunkt des Screenings, werden für die Analysen in die Kategorie 9 bis 10 gruppiert
6MWD: 6-Minuten Gehstrecke; CR10: 10 Punkte Category Ratio scale; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZENITH)

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite in der EQ-5D VAS	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
PAH Subtyp									
Assoziierte Bindegewebserkrankung	4	3 (75,0)	2,8 [2,8; -]	6	1 (16,7)	Nicht erreicht [2,8; -]	7,45 [0,75; 74,12]	0,087	0,031
ohne assoziierte Bindegewebserkrankung	14	10 (71,4)	8,3 [3,2; -]	16	6 (37,5)	5,8 [2,8; -]	1,02 [0,36; 2,90]	0,977	
<p>a: Database cutoff date: 26. Juli 2024</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline und ohne fehlende Erhebung zu Baseline sowie mindestens einer Post-Baseline Erhebung</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) mit Efron's Methode des Tie-Handling</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>CTD: Bindegewebserkrankung (Connective Tissue Disease); EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZENITH)

Studie: ZENITH (MK-7962-006) ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
PAH Subtyp									
Assoziierte Bindegewebserkrankung	4	3 (75,0)	8,0 [0,1; -]	6	6 (100,0)	2,0 [0,1; -]	0,77 [0,18; 3,26]	0,725	0,033
ohne assoziierte Bindegewebserkrankung	16	16 (100,0)	0,6 [0,1; 3,1]	18	16 (88,9)	6,0 [2,6; 13,3]	4,40 [1,91; 10,13]	< 0,001	

a: Database cutoff date: 26. Juli 2024
b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population; Patient:innen mit WHO-FK IV zu Baseline
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
FK: Funktionsklasse; KI: Konfidenzintervall; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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 zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche

herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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 zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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 zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.1.1.1.1.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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 zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.1.1.1.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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 zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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 zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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 zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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 zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.1.1.1.1.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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 zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Teilpopulation A:

Nicht zutreffend, es wurde keine RCT identifiziert.

Teilpopulation B:

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sotatercept erfolgt auf Grundlage der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten Zulassungsstudie ZENITH.

Die Studie ZENITH untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotatercept gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH, für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patient:innen mit der WHO-FK III oder IV. Die bewertungsrelevante Teilpopulation sind Patient:innen mit WHO-FK IV. Neben der Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung als primärem Endpunkt der Studie stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Sotatercept. Die zVT ist entsprechend der in Modul 3 dargelegten Gründe für Patient:innen, die keine Therapieeskalation mehr erhalten können, umgesetzt.

Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie ZENITH der Evidenzstufe Ib (2). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Insgesamt erlaubt die Studie ZENITH einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Sotatercept und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Sotatercept ableiten.

Alle Patient:innen in der Studie ZENITH haben ein hohes Mortalitätsrisiko und sind, mit Ausnahme von Sotatercept, mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen austherapiert. Es ist folglich davon auszugehen, dass das Mortalitätsrisiko vergleichbar ist und daher die Ergebnisse der Gesamtstudie auf die Teilpopulation mit WHO-FK IV übertragen werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Teilpopulation A:

Für eine Bewertung des Zusatznutzens in Teilpopulation A liegt keine geeignete Studie vor. In dieser Population ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt. Das CHMP der EMA befürwortet die Verlängerung des Unterlagenschutzes mit der Begründung, dass Sotatercept im Vergleich zu bisherigen Therapien einen signifikanten klinischen Nutzen hat (42). Damit würdigt die Zulassungsbehörde die Bedeutung von Sotatercept für die Verbesserung der Patientenversorgung in PAH WHO-FK IV.

Teilpopulation B:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei Patient:innen mit WHO-FK IV ein numerischer Vorteil durch die Behandlung mit Sotatercept, der jedoch aufgrund der

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

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

Morbidität

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

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

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Der Endpunkt bildet schwere Symptome ab. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie.

Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD

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

Leistungsfähigkeit der Patient:innen gemessen mit der 6MWD. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD ist im Kontrollarm mit fast neun Monaten dreimal länger als im Sotatercept-Arm (2,8 Monate).

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

Zeit bis zur Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes

Hinsichtlich der Krankheitssymptomatik (Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala) und des Gesundheitszustandes (VAS des EQ-5D) zeigt sich jeweils ein numerisch positiver Effekt der Behandlung mit Sotatercept, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

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

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

Fazit

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

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

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

Die PAH ist trotz der aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen nach wie vor eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und letztlich tödlich verlaufende Erkrankung, die für betroffene Patient:innen mit einem hohen Leidensdruck einhergeht. Im Unterschied zu den aktuell verfügbaren Substanzklassen steht mit Sotatercept nun erstmals für Patient:innen mit WHO-FK IV ein Wirkstoff zur Verfügung, der über die Behandlung der Symptome der PAH hinaus auch kausal in die Pathophysiologie der PAH eingreift. Dabei steuert Sotatercept einen vierten Signalweg an und ermöglicht sogar bei Patient:innen, die bisher verfügbare Therapieoptionen ausgeschöpft haben, umfangreiche klinisch relevante und für die Patient:innen unmittelbar spürbare Verbesserungen.

Durch eine Behandlung mit Sotatercept wird eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT erzielt. Auch das CHMP der EMA befürwortet die Verlängerung des Unterlagenschutzes mit der Begründung, dass Sotatercept im Vergleich zu bisherigen Therapien einen signifikanten klinischen Nutzen hat (42). Damit würdigt die Zulassungsbehörde die Bedeutung von Sotatercept für die Verbesserung der Patientenversorgung in PAH WHO-FK IV.

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die noch eine Therapieescalation erhalten können	Zusatznutzen nicht belegt, da keine relevante Studie identifiziert wurde
Erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK IV, die keine Therapieescalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; FK: Funktionsklasse; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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 zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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 zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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 zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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 zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten 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.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. 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.
2. 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).
3. 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.
4. 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]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2025.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0. 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf. [Zugriff am: 29.12.2025]
7. 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.
8. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. 2024. Verfügbar unter: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>. [Zugriff am: 18.12.2025]
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf?utm_source=chatgpt.com. [Zugriff am: 06.11.2025]

10. Sun H, Deng M, Chen W, Liu M, Dai H, Wang C. Graft dysfunction and rejection of lung transplant, a review on diagnosis and management. *Clin Respir J.* 2022;16(1):5-12.
11. Lordan JL, Corris PA. Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2011;5(3):441-54.
12. Knoop C, Estenne M. Acute and chronic rejection after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(5):521-33.
13. Hachem RR. The role of the immune system in lung transplantation: towards improved long-term results. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 14):S1721-s31.
14. Bedair B, Hachem RR. Management of chronic rejection after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2021;13(11):6645-53.
15. 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.
16. Sahay S, Visovatti S, Tonelli AR, Villasmil Hernandez N, Austin ED, Badagliacca R, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Consensus Statement on Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2025;44(11):e73-e131.
17. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(5):493-503.
18. 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.
19. Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest.* 2009;135(1):137-42.
20. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1997;155(4):1278-82.
21. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012;186(5):428-33.
22. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation.* 2012;126(3):349-56.
23. Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, Appleby DH, Blank K, Grinnan D, et al. Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2023;207(8):1070-9.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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.
25. Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-43.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. 2021.
 27. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological)*. 1995;57(1):289-300.
 28. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine*. 2012;31(18):1918-30.
 29. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials 2019. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials-scientific-guideline>. [Zugriff am: 14.01.2026]
 30. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 14.01.2026]
 31. Acceleron Pharma Inc. Clinical Study Protocol A011-12 (SOTERIA). An Open-label Long-term Follow-up Study to Evaluate the Effects of Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH (MK-7962-004). Version 7.0. 2025.
 32. ClinicalTrials.gov. 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 Mortality. 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04896008>. [Zugriff am: 14.01.2026]
 33. EU Clinical Trials Register. 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. 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001498-21>. [Zugriff am: 14.01.2026]
 34. CTIS. 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. 2021. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509140-10-00>. [Zugriff am: 14.01.2026]
 35. 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.

36. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. EuroQoL. EQ-5D Terminology. 2025. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 11.11.2025]
41. Pickard AS, Wilke, C. T., Lin, H. W. & Lloyd, A.,. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
42. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation - Winrevair (Sotatercept). 2025.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁵] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 07, 2026 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2026	
Zeitsegment	1946 to January 07, 2026;	
Suchfilter	Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypertension, Pulmonary/	45701
2	(arterial or primary).mp.	2794774
3	1 and 2	21524
4	(pulmonary arterial hypertension or primary pulmonary hypertension or PPH or PHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH or DPAH).mp.	54750
5	3 or 4	61282
6	(sotatercept or ace-011 or ActRIIA-IgG1 or MK-7962).mp.	243
7	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1304194
8	5 and 6 and 7	31

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2025 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to January 7, 2026 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2026	
Zeitsegment	December 2025; 2005 to January 7, 2026; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016;	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hypertension, Pulmonary/	1762
2	(arterial or primary).mp.	766720
3	1 and 2	1191
4	(pulmonary arterial hypertension or primary pulmonary hypertension or PPH or PHN or PAH or IPAH or HPAH or FPAH or DPAH).mp.	4573
5	3 or 4	4940
6	(sotatercept or ace-011 or ActRIIA-IgG1 or MK-7962).mp.	83
7	5 and 6	49

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	08.01.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	sotatercept OR ace-011 OR ActRIIA-IgG1 OR MK-7962
	Other terms	
Treffer	35	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	13.01.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	sotatercept, ace-011, ActRIIA-IgG1, MK-7962
	Does not contain any of these terms	
Treffer	11	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	08.01.2026	
Suchstrategie	sotatercept OR ace-011 OR ActRIIA-IgG1 OR MK-7962	
Treffer	10	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Villanueva J, Wade J, Torres A, Hale G, Pham H, (et al.), 2025, Sotatercept: The First FDA-Approved Activin A Receptor IIA Inhibitor Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension, American Journal of Cardiovascular Drugs, 25(1):17-24	A7 anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	35	34 (Nr. 1 – 34)	1
CTIS	11	10 (Nr. 35 – 44)	1
EU-CTR	10	9 (Nr. 45 – 53)	1
Summe	56	53	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT00709540	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamics of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in Healthy Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00709540	A1 andere Population
2.	NCT00747123	A Phase 2a, Multi-Center, Randomized, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of ACE-011 (hActRIIA-IgG1) in Patients With Osteolytic Lesions of Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00747123	A1 andere Population
3.	NCT00931606	A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of ACE-011 for the Treatment of Chemotherapy Induced Anemia in Patients With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00931606	
4.	NCT01146574	A Phase 2a, Multi-center, Randomized, Single Dose, Double-blind, Placebo-controlled Followed by a Multiple-dose, Single-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Efficacy, Tolerability, and Pharmacodynamics of Sotatercept (ACE-011) for the Correction of Anemia in Subjects With End-stage Renal Disease (ESRD) on Hemodialysis (HD).. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01146574	A1 andere Population
5.	NCT01190644	A Phase 2, Open-Label, Pharmacodynamic Study to Evaluate the Effect of Sotatercept (ACE-011) on Red Blood Cell Mass and Plasma Volume in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01190644	A6 anderer Studientyp
6.	NCT01284348	An Open-Label Randomized, Phase 2A, Dose-Ranging Study of Sotatercept (ACE-011) for Chemotherapy-Induced Anemia in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors Treated With Platinum-Based Chemotherapeutic Regimens. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01284348	A1 andere Population
7.	NCT01464164	Phase I/II, Open-Label Study to Determine Safety and Efficacy of Sotatercept (ACE-011) in Adults With Red Blood Cell Transfusion- Dependent Diamond Blackfan Anemia. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01464164	A1 andere Population
8.	NCT01562405	Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Sotatercept (ACE-011) in Combination With Lenalidomide or Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01562405	A6 anderer Studientyp
9.	NCT01571635	A Phase 2A, Open-label Dose Finding Study to Determine the Safety and Tolerability of Sotatercept (ACE-011) in Adults With BETA(b)-THALASSEMIA.. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01571635	A6 anderer Studientyp
10.	NCT01712308	A Phase-2, Prospective, Open-Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Sotatercept (ACE-011) in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm (MPN) - Associated Myelofibrosis and Anemia. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01712308	
11.	NCT01736683	An Open-label, Randomized, Phase 2, Parallel, Dose-Ranging, Multicenter Study of Sotatercept for the Treatment of Patients With Anemia and Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes or Non-proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01736683	A1 andere Population
12.	NCT01999582	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Open-Label , Multiple-Dose Study of Intravenous and Subcutaneous Administration of Sotatercept (ACE-011) in Subjects With End-Stage Kidney Disease on Hemodialysis Switched From Erythropoiesis Stimulating Agents With Staggered Dose Group Escalation in Part 1 Followed by a Parallel Group, Active Controlled Study of Selected Dose(s) and Regimen(s) in Part 2: To Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, Efficacy, Dosing Regimen, and Pharmacodynamics of Sotatercept. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01999582	A1 andere Population
13.	NCT02230917	A Phase IIa Study of Sotatercept on Bone Mass and Turnover in Patients With Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02230917	A1 andere Population
14.	NCT03496207	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept (ACE-011) Versus Placebo When Added to Standard of Care for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03496207	A1 andere Population
15.	NCT03724227	Expanded Access for ACE-011. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03724227	A1 andere Population
16.	NCT03738150	A Phase 2a Single-Arm, Open-Label, Multicenter Exploratory Study to Assess the Effects of Sotatercept (ACE-011) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03738150	A1 andere Population
17.	NCT04576988	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04576988	
18.	NCT04811092	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04811092	A1 andere Population
19.	NCT04945460	A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Sotatercept Versus Placebo for the Treatment of Combined Postcapillary and Precapillary Pulmonary Hypertension (Cpc-PH) Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04945460	A1 andere Population
20.	NCT05587712	A Phase 2 Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Sotatercept (MK-7962) in Children From 1 to Less Than 18 Years of Age With PAH on Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05587712	A1 andere Population
21.	NCT05818137	A Phase 3 Non-randomized, Non-controlled, Open Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7962 (Sotatercept) add-on to Background Therapy in Japanese Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05818137	A6 anderer Studientyp
22.	NCT06351345	129Xenon MR Imaging and Spectroscopy Response to Sotatercept in Pulmonary Arterial Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06351345	A6 anderer Studientyp
23.	NCT06409026	Effect of Sotatercept on Central Cardiopulmonary Performance and Peripheral Oxygen Transport During Exercise in Pulmonary Arterial Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06409026	A6 anderer Studientyp
24.	NCT06658522	RECOMPENSE: Right vEntricular COMPENSation With SotatercEpt: a Prospective Single Arm Open Label Phase 4 Study to Evaluate the Effects of Sotatercept on Right Ventricular Function in Pulmonary Arterial Hypertension. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06658522	A6 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25.	NCT06664801	A Phase 2, Multicenter, Single-blinded, Randomized Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Sotatercept (MK-7962) Administered Using Either a Weight-based or Weight-banded Approach in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) on Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06664801	A1 andere Population
26.	NCT06751082	Sotatercept Pulmonary Hypertension Observational Registry. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06751082	A6 anderer Studientyp
27.	NCT06814145	A Phase 2, Multicenter, Double-blind, Extension Study to Evaluate the Effects of Sotatercept for the Treatment of Combined Postcapillary and Precapillary Pulmonary Hypertension (Cpc-PH) Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06814145	A1 andere Population
28.	NCT06843460	A Single-Dose Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Sotatercept (MK-7962) in Healthy Chinese Participants. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06843460	A1 andere Population
29.	NCT06925750	An Open-label Extension Study to Evaluate Safety and Tolerability of Sotatercept (MK-7962) Administered Using a Weight-banded Approach in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) on Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06925750	A6 anderer Studientyp
30.	NCT06930664	A Phase 1 Clinical Study in Healthy Females of Nonchildbearing Potential to Compare the Pharmacokinetics of Sotatercept (MK-7962) Administered as a Liquid Formulation in an Autoinjector Versus the Lyophilized Formulation. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06930664	A1 andere Population
31.	NCT06941441	Remotely-Monitored Exercise to Enhance Functional Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Initiating Sotatercept Therapy: A Single-site Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06941441	A1 andere Population
32.	NCT07140484	A Single-arm, Open-label Phase IV Study to Evaluate the Effectiveness of Sotatercept in Improving Pulmonary Vascular Recruitment in Patients With Pulmonary Arterial	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Hypertension (PAH). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07140484	
33.	NCT07218029	An Open-label Long-term Follow-up Study to Evaluate the Effects of Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH (MK-7962-038). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07218029	A6 anderer Studientyp
34.	NCT07266519	SIRIUS - A Prospective, Non-randomized, Open-label, Proof-of-concept Study of Initial Combination Therapy With an Endothelin Receptor Antagonist, a Phosphodiesterase-5 Inhibitor and Sotatercept in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension A Single-arm, Multi-center, Interventional Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07266519	A6 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
35.	2023-504861-22-00	A Phase 2 Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Sotatercept (MK-7962) in Children from 1 to Less Than 18 Years of Age With PAH on Standard of Care. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 13.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504861-22-00	A1 andere Population
36.	2023-509138-21-00	An Open-Label Long-term Follow-up Study to Evaluate the Effects of Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH (MK-7962-004). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 13.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509138-21-00	A5 anderer Studientyp
37.	2023-509139-16-00	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 13.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509139-16-00	A1 andere Population
38.	2023-509141-12-00	Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Sotatercept versus Placebo-Controlled for the Treatment of Combined Postcapillary and Precapillary Pulmonary Hypertension (Cpc-PH) due to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 13.01.2026].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509141-12-00	
39.	2024-512278-92-00	A Phase 2, Multicenter, Single-blinded, Randomized Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Sotatercept (MK-7962) Administered Using Either a Weight-based or Weight-banded Approach in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) on Standard of Care. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 13.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512278-92-00	A1 andere Population
40.	2024-512543-23-00	RECOMPENSE: Right vEntricular COMPENSation with Sotatercept. A prospective single arm open label phase IV study to evaluate the effects of sotatercept on right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 13.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512543-23-00	A5 anderer Studientyp
41.	2024-515773-99-00	Phase 2, Multicenter, Double-blind, Extension Study to Evaluate the Effects of Sotatercept for the Treatment of Combined Postcapillary and Precapillary Pulmonary Hypertension (Cpc-PH) due to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 13.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515773-99-00	A1 andere Population
42.	2024-518687-12-00	An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Sotatercept (MK-7962) Administered Using a Weight-banded Approach in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) on Standard of Care.. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 13.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518687-12-00	A5 anderer Studientyp
43.	2025-520731-17-02	⁶⁸ Ga-FAPI PET/CT imaging to assess pulmonary artery and right ventricle remodeling SoFAPI study. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 13.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-520731-17-02	A1 andere Population
44.	2025-521970-33-00	An Open-label Long-term Follow-up Study to Evaluate the Effects of Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH (MK-7962-038). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 13.01.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521970-33-00	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
45.	2011-005659-15	A Phase 2a, open-label, dose finding study to determine the safety and tolerability of sotatercept (ACE-011) in adults with beta (β)- thalassemia. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005659-15	A6 anderer Studientyp
46.	2012-002601-22	AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 2, PARALLEL, DOSE-RANGING, MULTICENTER STUDY OF SOTATERCEPT FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ANEMIA AND LOW- OR INTERMEDIATE-1 RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROMES OR NON-PROLIFERATIVE CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA (CMML). EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002601-22	A1 andere Population
47.	2012-003788-23	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Open Label, Multiple Dose Study of Intravenous and Subcutaneous Administration of Sotatercept (ACE-011) in Subjects with End-Stage Kidney Disease on Hemodialysis Switched from Erythropoiesis Stimulating Agents with Staggered Dose Group Escalation in Part 1 Followed by a Parallel Group, Active Controlled Study of Selected Dose(s) and Regimen(s) in Part 2: to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, Efficacy, Dosing Regimen, and Pharmacodynamics of Sotatercept. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003788-23	A1 andere Population
48.	2017-004738-27	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept (ACE-011) Versus Placebo When Added to Standard of Care for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004738-27	A1 andere Population
49.	2020-004142-11	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004142-11	A1 andere Population
50.	2021-000199-12	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 08.01.2026].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000199-12	
51.	2021-003020-32	Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Sotatercept versus Placebo-Controlled for the Treatment of Combined Postcapillary and Precapillary Pulmonary Hypertension (Cpc-PH) due to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003020-32	A1 andere Population
52.	2022-000478-25	A Phase 2 Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Sotatercept (MK-7962) in Children from 1 to Less Than 18 Years of Age With PAH on Standard of Care. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000478-25	A1 andere Population
53.	2020-005061-13	An Open-Label Long-term Follow-up Study to Evaluate the Effects of Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 08.01.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005061-13	A6 anderer Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZENITH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sotatercept (zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie) im Vergleich zu Placebo (zusätzlich zur maximal tolerierten PAH-Hintergrundtherapie) bei Patient:innen mit PAH der WHO-FK III oder IV und hohem Mortalitätsrisiko.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, doppel-blinde, placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Sotatercept • Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Folgenden werden die wichtigsten Protokolländerungen aufgeführt (Version 1-4). <u>Amendment vom 16.06.2022:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Einschluss- und Ausschlusskriterien, um die Rekrutierung zusätzlicher Hochrisikopatienten zu ermöglichen • Aktualisierung der AESI basierend auf den Daten der Studie PULSAR <u>Amendment für Frankreich vom 16.12.2021:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Teleangiektasie als AESI hinzugefügt und Bereitstellung von Überwachungsparameter • Erforderliche Dosisanpassung aufgrund von Teleangiektasie hinzugefügt <u>Amendment für UK vom 22.10.2021:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund der Aufforderung durch die Gesundheitsbehörde wurde präzisiert, dass in nicht dringenden Situationen, in denen die Kenntnis des Studienmedikaments für die medizinische Behandlung des Patienten von entscheidender Bedeutung ist, dem Prüfarzt empfohlen wird, die Entblindung mit dem medizinischen Studienmonitor vorher zu besprechen <u>Amendment für UK vom 03.11.2021:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund der Aufforderung durch die Gesundheitsbehörde wurde präzisiert, dass in medizinischen Notfällen und in nicht dringenden Situationen, der Prüfarzt die Verblindung für Patienten über das IRT aufheben darf <p><u>Amendment vom 29.06.2023:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Falle einer bestätigten Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung, wurde Patienten die Teilnahme an der offenen Langzeit-Follow-up-Studie (A011-12, SOTERIA) ermöglicht • Modifizierung des angenommenen HR und der erforderlichen Anzahl von Ereignissen des primären Endpunktes die nötig ist, um die Interim- und die finale Analyse durchzuführen sowie des Zeitpunkts der Interimanalyse <p><u>Amendment vom 23.04.2024:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anweisungen zur Dosisanpassung aufgrund von schwerwiegenden Blutungen, Hinzufügen einer Formulierung zur Ereignisbeurteilung und Aktualisierung des Abschnitts zu Risiko und Nutzen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Wichtigste Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Teilnehmer im Alter von 18 -75 Jahren • Dokumentierter diagnostischer RHC und bestätigter Diagnose von PAH der WHO-Gruppe 1 im Subtyp der idiopathischen PAH, vererbaren PAH, arzneimittel-/toxininduzierte PAH, PAH in Verbindung mit CTD oder PAH in Verbindung mit einfachen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts • Symptomatische PAH klassifiziert als WHO-FK III oder IV • REVEAL Lite 2 Risiko Score von ≥ 9 • Während dem Screening durchgeführte RHC mit PVR ≥ 5 WU und ein pulmonaler kapillärer Keildruck oder linksventrikulärer diastolischer Druck von ≤ 15 mmHg beim Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 30 Tage vor der Untersuchung eine stabile maximal tolerierte zweifach oder dreifach PAH-Hintergrundtherapie <p><u>Wichtigste Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose von PH WHO Gruppen 2,3,4 oder 5 • Diagnose der folgenden PAH-Subtypen der Gruppe 1: HIV-assoziierte PAH und PAH in Verbindung mit portaler Hypertension. • Diagnose einer pulmonalen venookklusiven Erkrankungen oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose oder offensichtliche Anzeichen einer kapillaren und/oder venösen Beteiligung • Hämoglobinwert beim Screening über der Geschlechtsspezifischen ULN • Thrombozytenzahl zu Baseline < 50,000/mm³ (< 50.0 * 10⁹/L) • Systolischer Blutdruck < 90 mmHg beim Screening
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde an 65 Studienzentren (randomisiert wurden Patient:innen in 53 Zentren) in zwölf Ländern durchgeführt:</p> <p>Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Spanien, UK, USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Interventions-Arm:</u> Initiale Dosis 0,3 mg/kg Körpergewicht als subkutane Injektion, danach 0,7 mg/kg Körpergewicht als subkutane Injektion alle 21 Tage + PAH-Hintergrundtherapie • <u>Kontroll-Arm:</u> Subkutane Placebo Injektion alle 21 Tage + PAH-Hintergrundtherapie <p><u>PAH-Hintergrundtherapie:</u> Mono- oder Kombinationstherapie bestehend aus Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren, Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, Prostazyklin-Analoga, Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Transplantationsfreies Überleben • Anteil der Todesfälle zu Studienende • REVEAL Lite 2.0 Risiko Score (Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24) • Anteil der Patient:innen welche einen niedrigen oder moderaten REVEAL Lite 2.0 (≤ 7) Risiko Score zu Woche 24 erreichen • NT-proBNP (Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24) • mPAP (Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24) • Pulmonary Vascular Resistance (PVR) (Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24) • Anteil der Patient:innen mit Verbesserung der WHO-Funktionsklasse zum Ende der doppelblinden placebo-kontrollierten Phase • 6MWD (Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24) • Cardiac Output (Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24) • EQ-5D-5L (Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 24)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen des Protokolls / SAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Einschlussregel für die Ereignisse des primären Endpunkts, um alle zusätzlichen Todesfälle von Patient:innen einzubeziehen, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. • Ersetzung der unterstützenden Analysen für das Gesamtüberleben und das transplantationsfreie Überleben (IPCW und RPSFT Methode) durch Tipping-Point- und Jump-to-Reference-Methoden • Hinzufügung der folgenden Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des hämatokritbereinigten PVR zu Woche 24 gegenüber Baseline ○ Veränderung des Herzindex zu Woche 24 gegenüber Baseline ○ Veränderung des SVI zu Woche 24 gegenüber Baseline ○ Veränderung des SvO₂ zu Woche 24 gegenüber Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Bestimmung der Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt der Zeit bis zum ersten Ereignis von Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung. In der Studie STELLAR betrug das Hazard Ratio (HR) im Sotatercept-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm 0,16 [95 %-KI: 0,08; 0,35]. Angesichts der Unterschiede in den Populationen und Definitionen der Endpunkte zwischen der STELLAR und dieser Studie wird für diese Studie ein HR von 0,55 angenommen.</p> <p>Unter der Annahme von einem HR 0,55, einer 1:1-Randomisierung, einer 1-seitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,025, einer Power von 90 % und einer geplanten Zwischenanalyse bei etwa 50 % der erforderlichen Anzahl von Ereignissen mit der Option, die Studie vorzeitig abzubrechen, sind auf der Grundlage des Log-Rank-Tests etwa 118 Ereignisse erforderlich.</p> <p>Da etwa 166 Patient:innen für diese Studie vorgesehen sind, beträgt die Rekrutierungsdauer etwa 26 Monate, ausgehend von einer Rekrutierungsrate von etwa 6,5 Patient:innen pro Monat. Unter der Annahme einer Dropout-Risikorate von 0,04 % pro Monat (0,5 % pro Jahr) und einer Wahrscheinlichkeit, ein Ereignis für Placebo zu beobachten, von 0,45 für das erste Jahr, 0,60 für das zweite Jahr und 0,90 für das dritte Jahr und später, wird der voraussichtliche Zeitpunkt der Zwischenanalyse nach etwa 26 Monaten liegen. Wenn die Studie nach der Zwischenanalyse fortgesetzt wird, wird die endgültige Analyse nach etwa 40 Monaten erfolgen. Die mediane Beobachtungszeit in der Studie muss mindestens 6 Monate betragen, damit die Analysen nach dem Auftreten der erforderlichen Anzahl von Ereignissen durchgeführt werden können.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine geplante Zwischenanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wird durchgeführt, wenn etwa 59 Ereignisse (etwa 50 % der erforderlichen Ereignisse) eingetreten sind und die mediane Nachbeobachtungszeit der Teilnehmer mindestens 6 Monate beträgt.</p> <p>Ein externes Data-Monitoring-Komitee hat die Möglichkeit im Falle von sehr guten Ergebnissen der Zwischenanalyse die Studie vorzeitig zu beenden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zur Randomisierung erfolgte über ein computergestütztes System durch IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach REVEAL Lite 2.0 Risiko Score (9 bis 10 vs. ≥ 11) und PAH-Subtyp (mit assoziierter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bindegewebserkrankung vs. ohne assoziierte Bindegewebserkrankung).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/ Randomisierung erfolgte zentral über IRT im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor generierte die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Prüfintervention besteht aus Sotatercept (60 mg/vial) in 10 mM Citratpuffer, pH 5,8, 8 % w/v Saccharose und 0,02 % w/v Polysorbat 80. Das entsprechende Placebo besteht aus 10 mM Citratpuffer, pH 5,8, 2 % w/v Saccharose, 3 % w/v Mannitol und 0,02 % w/v Polysorbat 80. Sowohl die Prüfintervention, das Sotatercept (60 mg/vial) enthält, als auch das entsprechende Placebo werden als lyophilisiertes Pulver in gekennzeichneten Glasfläschchen vom Typ I mit Gummiverschluss zur Verfügung gestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt, die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung 6MWD wurde anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit REVEAL Lite 2.0 Risiko Score (9 bis 10 vs. ≥ 11) und PAH-Subtyp (mit assoziierter Bindegewebserkrankung vs. ohne assoziierte Bindegewebserkrankung) als Strata analysiert. Ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Efron-Methode wurde verwendet, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen zu berechnen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die sekundären Endpunkte Gesamtüberleben und Transplantationsfreies Überleben werden analog zum primären Endpunkt berechnet.</p> <p>Der p-Wert für die binären sekundären Endpunkte (Anteil der Todesfälle zu Studienende, Anteil der Patient:innen welche einen niedrigen oder moderaten REVEAL Lite 2.0 (≤ 7) Risiko Score zu Woche 24 erreichen und Anteil der Patient:innen mit Verbesserung der WHO-Funktionsklasse zum Ende der doppel-blinden placebokontrollierten Phase) wird mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren berechnet.</p> <p>Die Behandlungsdifferenz wird mit einem 95 %-KI unter Verwendung der Miettinen- und Nurminen-Methode angegeben, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren mit Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichten.</p> <p>Die kontinuierlichen sekundären Endpunkte (REVEAL Lite 2.0 Risiko Score, NT-proBNP, mPAP, 6MWD und CO) wurden anhand eines stratifizierten Wilcoxon-Tests analysiert. Als Schätzer für den medianen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wird der Hodges-Lehman Location Shift inklusive zugehörigem 95 % KI mit zweiseitigem p-Wert dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt und für jeden statistisch signifikanten sekundären Endpunkt vorgesehen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • PAH-Subtyp (CTD-assoziiert vs. nicht CTD-assoziiert) • Screening WHO-FK (III vs. IV) • Screening REVEAL Lite 2.0 Risiko Score (9 bis 10 vs. ≥ 11). Patienten mit REVEAL Lite 2.0 Risiko Score < 9 zu Baseline werden der Kategorie 9 bis 10 zugeteilt • PAH-Hintergrundtherapie (Zweifach- vs. Dreifachtherapie) • Prostazyklin-Infusion bei Studienbeginn (ja vs. nein) • Screening PVR (≤ 800 dynes*sec/cm⁵ vs. > 800 dynes*sec/cm⁵) • Baseline eGFR (0-30 vs. 30-60 vs. 60 ml/min/1.73m²)
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Sotatercept:</u> a) 86 b) 86 c) 86 <u>Placebo:</u> a) 87 b) 86 c) 86
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 01.12.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studienende: 18.02.2025
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

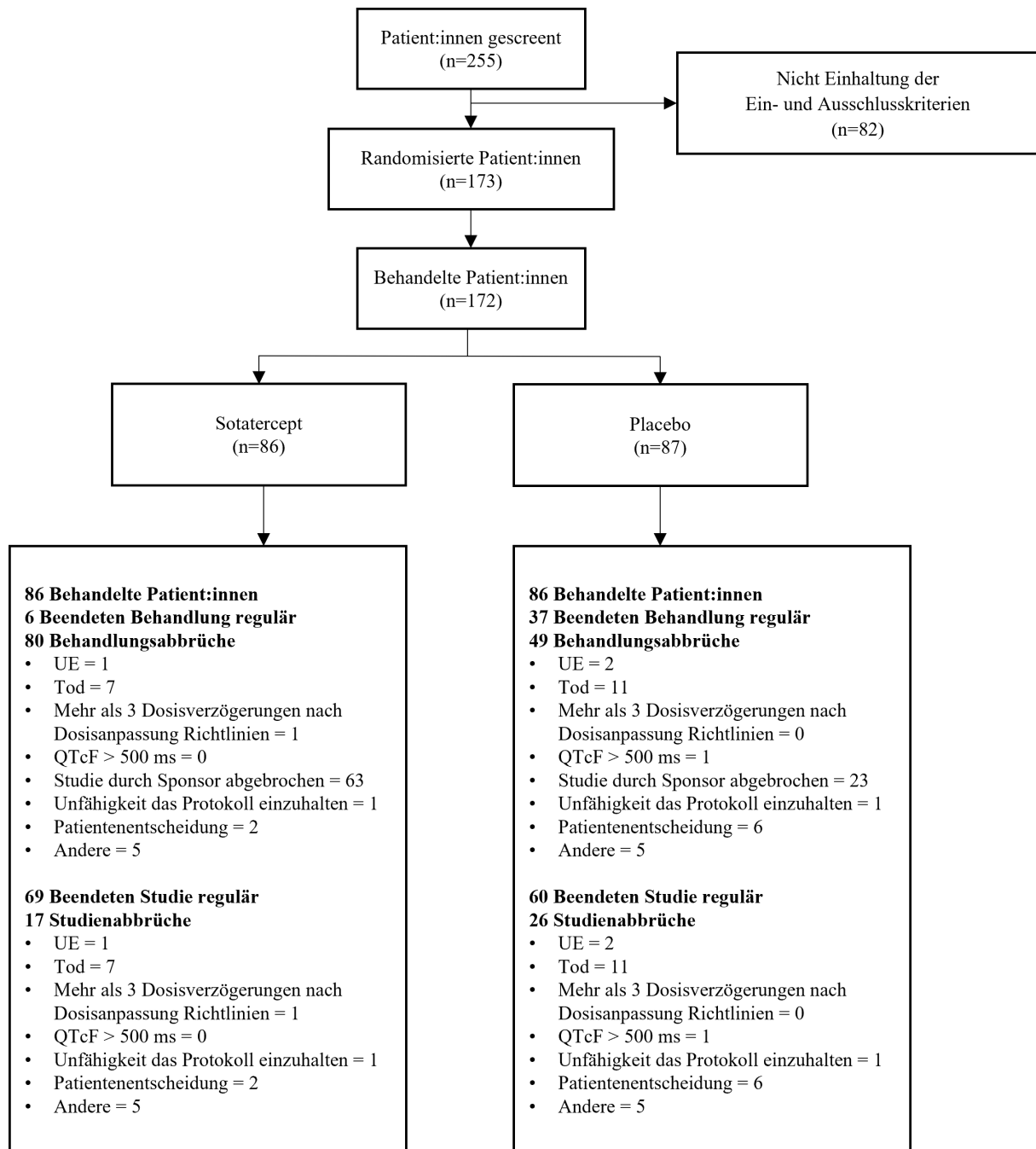


Abbildung 25: Flow-Chart der Studie ZENITH (Database Cutoff Date 06. Juni 2025)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZENITH

Studie: ZENITH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht 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	CSR
Statistischer Analyseplan	SAP
Klinisches Studienprotokoll	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie ZENITH adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ZENITH auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, also gemäß Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studie ZENITH ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Zeit bis Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, also gemäß ITT-Prinzip. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, Lungen-transplantation oder Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung für die Studie ZENITH ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, also gemäß ITT-Prinzip. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der 6MWD in der Studie ZENITH ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite des Pre-6MWD Dyspnoe Wertes gemäß Borg-Skala**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, also gemäß ITT-Prinzip. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite des Pre-6MWD Dyspnoe Wertes gemäß Borg-Skala für die Studie ZENITH ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite in der EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, also gemäß ITT-Prinzip. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung $\geq 15\%$ der Skalenspannweite in der EQ-5D VAS für die Studie ZENITH ist somit als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der APaT-Population. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen für die Studie ZENITH ist somit als niedrig einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.