

## **Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie, WHO-Funktionsklasse IV)**

Addendum zum Projekt A26-12  
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. A larger, solid dark blue rectangle is overlaid on the bar, containing the text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' in white.

### **ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)**

Projekt: A26-75

Version: 1.1

Stand: 17.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2285

DOI: 10.60584/A26-75\_V1.1

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie, WHO-Funktionsklasse IV) – Addendum zum Projekt A26-12

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

23.06.2026

**Interne Projektnummer**

A26-75

**DOI-URL**

[https://doi.org/10.60584/A26-75\\_V1.1](https://doi.org/10.60584/A26-75_V1.1)

**Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0  
Fax: +49 221 35685-1  
E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

## **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie, WHO-Funktionsklasse IV); Addendum zum Projekt A26-12 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: [https://doi.org/10.60584/A26-75\\_V1.1](https://doi.org/10.60584/A26-75_V1.1).

## **Schlagwörter**

Sotatercept, Pulmonale Hypertonie, Nutzenbewertung, NCT04896008

## **Keywords**

Sotatercept, Pulmonary Arterial Hypertension, Benefit Assessment, NCT04896008

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Philip Böhler
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck
- Claudia Selbach

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                           | Seite      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                          | <b>v</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                        | <b>vi</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                         | <b>vii</b> |
| <b>1 Hintergrund.....</b>                                                                 | <b>1</b>   |
| <b>1.1 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0.....</b>                                   | <b>1</b>   |
| <b>2 Bewertung.....</b>                                                                   | <b>2</b>   |
| <b>2.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ZENITH .....</b>       | <b>2</b>   |
| <b>2.2 Studiencharakteristika.....</b>                                                    | <b>6</b>   |
| 2.2.1 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....                    | 8          |
| 2.2.2 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen<br>Versorgungskontext ..... | 8          |
| <b>2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>                                              | <b>9</b>   |
| 2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte .....                                                     | 9          |
| 2.3.2 Verzerrungspotenzial .....                                                          | 11         |
| 2.3.3 Ergebnisse.....                                                                     | 13         |
| 2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....                                     | 18         |
| <b>2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>                           | <b>20</b>  |
| 2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....                                | 20         |
| 2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....                                                | 22         |
| <b>2.5 Zusammenfassung.....</b>                                                           | <b>23</b>  |
| <b>3 Literatur .....</b>                                                                  | <b>26</b>  |
| <b>Anhang A Kaplan-Meier-Kurven und Verlaufskurven .....</b>                              | <b>28</b>  |
| <b>A.1 Mortalität.....</b>                                                                | <b>28</b>  |
| <b>A.2 Morbidität.....</b>                                                                | <b>30</b>  |
| <b>A.3 Nebenwirkungen .....</b>                                                           | <b>36</b>  |
| <b>Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>                                        | <b>38</b>  |

# Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                          | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Angaben zur PAH-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn (Teilpopulation mit WHO-FK IV) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie .....                      | 3            |
| Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie .....                                                                                              | 6            |
| Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf (Teilpopulation mit WHO-FK IV) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo+ Hintergrundtherapie .....                                                 | 7            |
| Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie .....                                               | 8            |
| Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie .....                                                                                     | 10           |
| Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie.....                                      | 12           |
| Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation mit WHO-FK IV) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie ..... | 14           |
| Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie .....                                                                          | 16           |
| Tabelle 9: Subgruppen (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation mit WHO-FK IV) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie.....                              | 19           |
| Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (Teilpopulation mit WHO-FK IV).....                                                          | 21           |
| Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sotatercept + Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo + Hintergrundtherapie (Teilpopulation mit WHO-FK IV).....                                      | 23           |
| Tabelle 12: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                                                                                                          | 25           |
| Tabelle 13: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie .....                                                                                             | 38           |
| Tabelle 14: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie .....                                                                                            | 41           |
| Tabelle 15: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie .....                                                                                       | 43           |

# Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Hauptanalyse) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV .....                                                                                                                                                            | 28           |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV .....                                                                                                                                                    | 29           |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsverschlechterung (primärer kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung für $\geq 24$ Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV..... | 30           |
| Abbildung 4: Verlaufskurve zum Endpunkt Gehfähigkeit (6MWD) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV .....                                                                                                                                                                             | 31           |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV.....                                                                                                                                                                  | 32           |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV, Subgruppe: REVEAL Lite 2.0 Risikoscore 9 bis 10.....                                                                                                                 | 33           |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV, Subgruppe: REVEAL Lite 2.0 Risikoscore $\geq 11$ .....                                                                                                               | 34           |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV .....                                                                                                                                                            | 35           |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV .....                                                                                                                                                                                      | 36           |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025, Teilpopulation mit WHO-FK IV .....                                                                                                                                                                         | 37           |

# Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung                                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------|
| 6MWT      | 6-Minuten-Gehtest                                                |
| CR10      | 10 Point Category Ratio                                          |
| ERA       | Endothelin-Rezeptor-Antagonist                                   |
| G-BA      | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| IQWiG     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| FK        | Funktionsklasse                                                  |
| PAH       | pulmonale arterielle Hypertonie                                  |
| PCA       | Prostazyklin-Analagon                                            |
| PDE5I     | Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor                                |
| PRA       | Prostazyklin-Rezeptor-Agonist                                    |
| pU        | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RCT       | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| REVEAL    | Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management  |
| SGB       | Sozialgesetzbuch                                                 |
| sGC       | Stimulator der löslichen Guanylatzyklase                         |
| SUE       | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                           |
| UE        | unerwünschtes Ereignis                                           |
| VAS       | visuellen Analogskala                                            |
| WHO       | Weltgesundheitsorganisation                                      |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.06.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-62 (Sotatercept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Prüfung der Eignung der Studie ZENITH [2-7] für die Fragestellung der Nutzenbewertung und ggf. die Auswertung der Studie unter Berücksichtigung der vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Unterlagen. Dabei sind gemäß G-BA die folgenden Hinweise zu berücksichtigen:

- Anstelle von parenteralem Epoprostenol kann auch parenterales Treprostinil im Rahmen der Dreifachtherapie (Prostazyklin-Analogon [PCA] + Endothelin-Rezeptorantagonist [ERA] + Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor [PDE5I]) akzeptiert werden.
- Sofern Studienteilnehmende eine Kombinationstherapie ohne parenterale PCA erhalten, ist die fehlende Eignung dieser Personen für eine Behandlung mit parenteralen PCA im Dossier zur Nutzenbewertung zu dokumentieren und zu diskutieren.
- Sofern für Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keine weitere Therapieeskalation in Frage kommt, ist dies im Dossier zu dokumentieren und zu begründen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 1.1 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 17.07.2026 ersetzt die Version 1.0 des Addendums vom 10.07.2026. Es wurde folgende Änderung in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 vorgenommen:

- In Tabelle 7 der Version 1.0 des Addendums ist als Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms für die 3 Komponenten des Endpunkts Krankheitsverschlechterung fälschlicherweise jeweils 20 angegeben. Dies wurde in Tabelle 7 der vorliegenden Version 1.1 des Addendums korrigiert.

Diese Änderung hat keinen Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung.

## 2 Bewertung

Die Fragestellung der Dossierbewertung A26-12 [1] war die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) im Vergleich mit Epoprostenol in Kombination mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und PDE5I (Sildenafil, Tadalafil) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PAH mit der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklasse (FK) IV.

In seinem Dossier legte der pU Ergebnisse zur Teilpopulation mit WHO-FK IV aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ZENITH vor [8]. Die Studie ZENITH ist eine abgeschlossene, multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Sotatercept mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer PAH-Hintergrundtherapie, bei Erwachsenen mit PAH der WHO-FK III oder IV sowie hohem Mortalitätsrisiko. Aus den vorliegenden Angaben ging hervor, dass mindestens 45 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit WHO-FK IV in der Studie ZENITH kein Epoprostenol erhalten haben. Gründe dafür waren nicht angegeben.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU unter anderem Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffkombinationen sowie Gründe für den Nichteinsatz einer Dreifachtherapie vorgelegt [9]. Zudem hat der G-BA festgelegt, dass anstelle von Epoprostenol auch parenterales Treprostinil im Rahmen der Dreifachtherapie (PCA + ERA + PDE5I) akzeptiert werden kann.

In dem vorliegenden Addendum wurde die Eignung der Studie ZENITH für die Fragestellung der Nutzenbewertung und die Auswertung der Studie unter Berücksichtigung der vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Unterlagen unter Berücksichtigung der weiteren Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geprüft.

### 2.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ZENITH

Anhand der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Angaben wird im vorliegenden Addendum beurteilt, inwiefern die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in der relevanten Teilpopulation mit WHO-FK IV der Studie ZENITH umgesetzt ist.

Tabelle 1 zeigt die in ZENITH eingesetzten Wirkstoffkombinationen in der PAH-Hintergrundtherapie sowie die Gründe für Nichterhalt einer Dreifachtherapie.

Tabelle 1: Angaben zur PAH-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn (Teilpopulation mit WHO-FK IV) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie

| Studie<br>Art der Therapie<br>Wirkstoffkombination<br>Wirkstoff                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Patientinnen und Patienten mit PAH-Hintergrundtherapie zu Studienbeginn, n (%) |                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 20                                 | Placebo +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 24 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                |                                            |
| <b>ZENITH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                |                                            |
| Dreifachtherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 14 (70,0)                                                                      | 17 (70,8)                                  |
| parenterales PCA + ERA + PDE5I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 7 (35,0) <sup>a</sup>                                                          | 7 (29,2) <sup>a</sup>                      |
| Epoprostenol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3 (15,0)                                                                       | 1 (4,2)                                    |
| Treprostinil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4 (20,0) <sup>a</sup>                                                          | 6 (25,0) <sup>a</sup>                      |
| parenterales PCA + ERA + sGC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3 (15,0) <sup>a</sup>                                                          | 4 (16,7) <sup>a</sup>                      |
| Epoprostenol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0)                                                                          | 0 (0)                                      |
| Treprostinil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3 (15,0) <sup>a</sup>                                                          | 4 (16,7) <sup>a</sup>                      |
| inhalatives / orales PCA <sup>b</sup> / PRA + ERA + PDE5I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3 (15,0) <sup>a</sup>                                                          | 5 (20,8) <sup>a</sup>                      |
| inhalatives / orales PCA <sup>b</sup> / PRA + ERA + sGC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 (5,0) <sup>a</sup>                                                           | 1 (4,2) <sup>a</sup>                       |
| Zweifachtherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 6 (30,0)                                                                       | 7 (29,2)                                   |
| mit parenteralem PCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 (5,0) <sup>a</sup>                                                           | 2 (8,3) <sup>a</sup>                       |
| Epoprostenol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0)                                                                          | 1 (4,2)                                    |
| Treprostinil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 (5,0) <sup>a</sup>                                                           | 1 (4,2) <sup>a</sup>                       |
| mit inhalativem / oralem PCA <sup>b</sup> / PRA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 (5,0) <sup>a</sup>                                                           | 2 (8,3) <sup>a</sup>                       |
| ohne PCA / PRA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4 (20,0) <sup>a</sup>                                                          | 3 (12,5) <sup>a</sup>                      |
| ERA + PDE5I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2 (10,0)                                                                       | 2 (8,3)                                    |
| Gründe für Nichterhalt einer Dreifachtherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                |                                            |
| Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5 (25,0) <sup>a</sup>                                                          | 3 (12,5) <sup>a</sup>                      |
| mangelnde Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 (5,0) <sup>a</sup>                                                           | 3 (12,5) <sup>a</sup>                      |
| Ablehnung durch die Patientin bzw. den Patienten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0 (0)                                                                          | 1 (4,2) <sup>a</sup>                       |
| a. eigene Berechnung<br>b. Inhalatives und orales Treprostinil sind in Deutschland nicht zugelassen. Insgesamt erhielten 0 vs. 1 Patientinnen und Patienten unter Dreifachtherapie und 1 vs. 1 Patientinnen und Patienten unter Zweifachtherapie inhalatives oder orales Treprostinil.<br><br>ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FK: Funktionsklasse; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCA: Prostazyklin-Analogon; PDE5I: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor; PRA: Prostazyklin-Rezeptor-Agonist; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sGC: Stimulator der löslichen Guanylatzyklase |                                                                                |                                            |

Gemäß Einschlusskriterien der Studie ZENITH sollte in beiden Studienarmen zu Studienbeginn eine stabile und nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes maximale tolerierte Hintergrundtherapie (Zweifachtherapie oder Dreifachtherapie) verabreicht werden. Die Hintergrundtherapie war nicht Teil der Studienmedikation. Aus den vom pU im Rahmen des

Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Angaben geht hervor, dass Patientinnen und Patienten teilweise aufgrund mangelnder Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit keine Dreifachtherapie erhielten. Für diese Patientinnen und Patienten wäre eine Therapieeskalation möglich und medizinisch indiziert gewesen. Aus dem Einschlusskriterium einer maximalen tolerierten Hintergrundtherapie allein folgt somit nicht unmittelbar, dass eine Therapieeskalation grundsätzlich nicht mehr möglich war.

Im Placeboarm erhielten 7 Patientinnen und Patienten (ca. 29 %) eine Zweifachtherapie. Bei 3 Patientinnen und Patienten war als Grund Verträglichkeitsbedenken angegeben und 1 Patientin oder 1 Patient hatte sich gegen eine Dreifachtherapie entschieden. Für diese 4 Patientinnen und Patienten (ca. 17 %) liegt ein valider Grund dafür vor, dass sie die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannte Wirkstoffkombination nicht erhielten. 3 Patientinnen und Patienten (ca. 13 %) erhielten aufgrund fehlender Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit keine Dreifachtherapie.

Im Placeboarm erhielten 17 Patientinnen und Patienten (ca. 71 %) eine Dreifachtherapie mit PCA. Bei 7 Patientinnen und Patienten (ca. 29 %) entsprechen die eingesetzten Wirkstoffe (parenterales PCA + ERA + PDE5I) der vom G-BA benannten Wirkstoffkombination. Weitere 4 Patientinnen und Patienten (ca. 17 %) erhielten statt eines PDE5i den Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) Riociguat. Gemäß ESC/ERS-Leitlinie [10] stellt die Umstellung von PDE5i auf sGC eine Therapieeskalation dar. Eine Therapie mit sGC ist, ebenso wie eine Therapie mit ERA und PDE5I, zugelassen bei WHO-FK II und III, jedoch nicht ausdrücklich zugelassen bei WHO-FK IV. In den Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist angegeben, dass eine Fortführung der für weniger schwerwiegende WHO-FK zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen soll. Eine erneute Umstellung dieser Patientinnen und Patienten auf PDE5i ist daher für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich. Weitere 6 Patientinnen und Patienten (25 %) im Placeboarm erhielten eine Dreifachtherapie mit inhalativen oder oralen PCA oder einem Prostazyklin-Rezeptor-Agonist (PRA). Es ist unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten Verträglichkeitsbedenken / Patientenwunsch oder mangelnde Verfügbarkeit / Erstattungsfähigkeit der Grund gegen eine Umstellung auf ein parenterales PCA war. Da die Gründe für den Einsatz bzw. Nichteinsatz bestimmter Wirkstoffklassen in der Dreifachtherapie in der Studie ZENITH nicht dokumentiert wurden, geht somit aus den vorliegenden Angaben nicht hervor, ob in der Dreifachtherapie eine Therapieeskalation für einzelne Patientinnen und Patienten mit parenteralen PCA noch möglich gewesen wäre.

Der pU legt mit seiner Stellungnahme Angaben zu kardiopulmonalen Komorbiditäten vor. Im Placeboarm hatten 4 Patientinnen und Patienten (ca. 17 %) eine koronare Herzerkrankung, bei der gemäß Fachinformation von Epoprostenol äußerste Vorsicht angebracht ist, und wurden nicht mit Epoprostenol behandelt. Aus den vorgelegten Daten geht jedoch nicht

hervor, mit welchen Wirkstoffkombinationen diese Patientinnen und Patienten behandelt wurden.

Gemäß Hinweisen des G-BA sollten in beiden Studienarmen physiotherapeutische Interventionen zur Verfügung gestellt werden. Mit seiner Stellungnahme legt der pU Angaben für die Patientinnen und Patienten der WHO-FK IV vor. Demnach nahmen insgesamt 2 vs. 2 Patientinnen und Patienten (10 % vs. 8 %) an einem kardiopulmonalen Übungstraining teil. Für 13 vs. 14 Patientinnen und Patienten (65 % vs. 58 %) war ein derartiges Training nicht empfohlen. 3 vs. 8 Patientinnen und Patienten (15 % vs. 33 %) nahmen aus Mangel an lokaler Verfügbarkeit nicht an einem Trainingsprogramm teil und 2 vs. 0 Patientinnen und Patienten (10 % vs. 0 %) haben sich dagegen entschieden. Auf Basis der vorliegenden Angaben ist unklar, inwieweit andere physiotherapeutische Maßnahmen (z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) den Patientinnen und Patienten in der Studie zur Verfügung standen.

Insgesamt wurden durch die in der Stellungnahme des pU nachgereichten Daten und die Hinweise aus dem Auftrag des G-BA die in der Dossierbewertung A26-12 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ZENITH verringert. Es liegen nun Angaben zu den in der Hintergrundtherapie eingesetzten Wirkstoffkombinationen sowie zu den Gründen für den Nichteinsatz einer Dreifachtherapie vor. Es verbleiben jedoch weiterhin Unsicherheiten, inwiefern die Therapie mit der vom G-BA benannten Wirkstoffkombination aufgrund von Mangel an Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit nicht eingesetzt wurde. Es kann somit insgesamt nicht ohne Weiteres davon ausgegangen werden, dass das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention (Vergleichsgruppe der Studie) zu mindestens 80 % erfüllt ist. Informationen über eine mögliche Effektmodifikation durch eine Hintergrundtherapie, die nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht (insbesondere eine Kombinationstherapie ohne parenterale PCA) liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Die Subgruppenanalysen zum Merkmal parenterale PCA-Therapie (ja vs. nein; in den Studienunterlagen als „Prostacyclin Infusion Therapy: Prostacyclin Infusion vs. Non-Prostacyclin Infusion“ bezeichnet) für den primären Endpunkt der Studie ZENITH zeigen in der Gesamtpopulation der Studie, dass keine signifikante Effektmodifikation durch dieses Merkmal vorhanden ist und dass in beiden Subgruppen ein signifikanter Vorteil von Sotatercept im Vergleich zu Placebo besteht [7]. Entsprechende Analysen fehlen jedoch für die relevante Teilpopulation mit WHO-FK IV.

In der vorliegenden außergewöhnlichen Datensituation stellen die verbleibenden Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie die beobachteten Effekte nicht vollständig infrage. Dabei liegen trotz kleiner Analysepopulation deutliche Effekte vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Studie ZENITH wird

somit in dieser spezifischen Datensituation zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums herangezogen. Die verbleibenden Unsicherheiten führen dazu, dass zum einen maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können und zum anderen das Ausmaß der beobachteten Effekte nicht quantifiziert werden kann.

## 2.2 Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studienkategorie                                                  |                                             |                            | Verfügbare Quellen                 |                                                    |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat]) | Publikation (ja / nein [Zitat]) |
| A011-14 (ZENITH <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ja                                                                | ja                                          | nein                       | Ja [2,3]                           | Ja [4-6]                                           | Ja [7]                          |
| <p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> |                                                                   |                                             |                            |                                    |                                                    |                                 |

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie ZENITH einschließlich Angaben zu Studiendesign, Intervention und Studienpopulation findet sich in der Dossierbewertung A26-12.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU weitgehend vollständig aufbereitete Ergebnisse der finalen Analyse vorgelegt. Aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer der finalen Analyse werden im Rahmen des vorliegenden Addendums die Ergebnisse der finalen Analyse zur Nutzenbewertung herangezogen.

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf (Teilpopulation mit WHO-FK IV) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo+ Hintergrundtherapie

| Studie<br>Dauer Studienphase<br>Endpunktkategorie /<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 20 | Placebo +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 24 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>ZENITH (2. Datenschnitt 06.06.2025)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                |                                            |
| Behandlungsdauer [Wochen]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                |                                            |
| Median [Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 64,5 [44,4; 90,2]                              | 37,4 [28,5; 57,2]                          |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 64,7 (35,3)                                    | 43,8 (24,2)                                |
| Beobachtungsdauer [Wochen]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                |                                            |
| Gesamtüberleben (Hauptanalyse) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                |                                            |
| Median [Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 72,9 [50,9; 96,6]                              | 37,6 [27,4; 58,9]                          |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 70,8 (36,2)                                    | 44,2 (24,5)                                |
| Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                |                                            |
| Median [Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 77,9 [55,4; 107,3]                             | 62,4 [49,9; 80,9]                          |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 78,7 (32,6)                                    | 62,8 (27,5)                                |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                |                                            |
| Krankheitsverschlechterung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | k. A. <sup>b</sup>                             | k. A. <sup>b</sup>                         |
| Gehfähigkeit (6MWT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                |                                            |
| Median [Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 64,7 [24,1; 88,6]                              | 36,1 [24,1; 58,9]                          |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 60,0 (39,0)                                    | 42,1 (26,0)                                |
| Dyspnoe (Borg-CR10-Skala)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                |                                            |
| Median [Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 64,7 [24,1; 79,1]                              | 36,1 [24,1; 58,9]                          |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 56,7 (34,9)                                    | 42,1 (26,0)                                |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | N = 19                                         | N = 21                                     |
| Median [Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 67,4 [37,9; 73,3]                              | 37,0 [24,4; 48,1]                          |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 61,9 (29,9)                                    | 41,3 (27,8)                                |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Endpunktkategorie nicht erhoben                |                                            |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                |                                            |
| Median [Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 68,3 [44,9; 90,4]                              | 37,6 [27,4; 58,9]                          |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 65,8 (35,7)                                    | 44,0 (24,7)                                |
| <p>a. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis / Zensierung / Studienende aller (verstorben und nicht verstorben) Patienten berechnet. Hauptanalyse: ohne Ereignisse, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind; Sensitivitätsanalyse: einschließlich Ereignissen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind</p> <p>b. Gemäß pU entspricht die Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt der des Gesamtüberlebens. Auf die Komponente Tod jeglicher Ursache trifft dies zu, während hingegen die Komponenten Lungentransplantation und Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung nur bis zum Studienende (18.02.2025) und nicht bis zum finalen Datenschnitt (06.06.2025) erhoben wurden. Für diese Komponenten liegen keine Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung vor.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CR10: 10 Point Category Ratio; FK: Funktionsklasse; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p> |                                                |                                            |

Die mediane und mittlere Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer ist für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm. Dies ist darin begründet, dass in der Studie ZENITH eine Behandlung bis zum Auftreten eines Ereignisses im primären kombinierten Endpunkt (Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung) vorgesehen war und die Beobachtung kurz nach Behandlungsende endete. Lediglich für die Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben wurde die Beobachtung nach dem Ereignis Lungentransplantation oder Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung weitergeführt. Entsprechend unterscheiden sich die Beobachtungsdauern der beiden Arme für diese Analyse nicht so deutlich.

### 2.2.1 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie

| Studie                                  | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung                |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
|                                         |                                               |                                 | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen |                                       |                          |                                       |
| ZENITH                                  | ja                                            | ja                              | ja                         | ja                   | ja                                    | ja                       | niedrig                               |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie |                                               |                                 |                            |                      |                                       |                          |                                       |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ZENITH als niedrig eingestuft.

### 2.2.2 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass sich die Ergebnisse der Studie ZENITH aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Sotatercept auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Er gibt an, dass schon im Erstverfahren zu Sotatercept deutlich geworden sei, dass parenterale Prostazykline bereits regelhaft bei Patientinnen und Patienten in WHO-FK III eingesetzt werden. Dementsprechend sei davon auszugehen, dass bei Verschlechterung in die WHO-FK IV bereits ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten eine parenterale Therapie mit Prostazyklinen erhält. Für diese Patientinnen und Patienten sei eine Therapieeskalation

häufig nicht mehr möglich, da alle Signalwege ausgeschöpft seien und auch Dosisescalationen oft nicht mehr möglich seien. Daher entspreche die Fortführung der Hintergrundtherapie in Kombination mit Placebo dem deutschen Versorgungskontext vor der Zulassung von Sotatercept in PAH WHO-FK IV und sei daher die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten.

Der pU hebt zudem hervor, dass die Studie überwiegend in Ländern mit einem dem deutschen vergleichbaren Gesundheitssystem durchgeführt wurde. Gemäß pU können daher auch bei Endpunkten, die nur bei vergleichbarer Gesundheitsversorgung verzerrungsfrei messbar sind, Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt 2.1.

## **2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.3.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Krankheitsverschlechterung
  - Gehfähigkeit, erhoben mit dem 6-Minuten-Gehtest (6MWT)
  - Dyspnoe, erhoben mit der Borg-10-Point-Category-Ratio(CR10)-Skala
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Endpunkte       |                                         |                     |                           |                                |                                    |      |                   |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Gesamtüberleben | Krankheitsverschlechterung <sup>a</sup> | Gehfähigkeit (6MWT) | Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | Spezifische UEs   |
| ZENITH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ja              | ja                                      | ja                  | ja                        | ja                             | nein <sup>b</sup>                  | ja   | ja                | nein <sup>c</sup> |
| <p>a. Kombiniertes Endpunkt bestehend aus den Komponenten Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation und Hospitalisierung für <math>\geq 24</math> Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung.</p> <p>b. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben</p> <p>c. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CR10: 10 Point Category Ratio; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |                 |                                         |                     |                           |                                |                                    |      |                   |                   |

## Anmerkungen zu den Endpunkten

### Gesamtüberleben

Wie in der Dossierbewertung A26-12 beschrieben, werden in den Studienunterlagen der Studie ZENITH verschiedene Analysen zum Gesamtüberleben definiert:

- Hauptanalyse: Tod jeglicher Ursache bis zum Datenschnitt mit Ausnahme von Ereignissen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind.
- Sensitivitätsanalyse: Tod jeglicher Ursache bis zum Datenschnitt einschließlich Ereignissen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind.

Beide Analysen sind in der vorliegenden Datensituation mit Unsicherheiten behaftet (siehe Abschnitt 2.3.2). Die Hauptanalyse berücksichtigt Ereignisse nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA nicht. Die Sensitivitätsanalyse berücksichtigt alle

Ereignisse, jedoch werden Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der Studie ZENITH, die in der Extensionsstudie SOTERIA Sotatercept erhielten, weiterhin als Patientinnen und Patienten im Placeboarm behandelt. In der vorliegenden Datensituation werden beide Auswertungen gemeinsam betrachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

### ***Krankheitsverschlechterung***

Der primäre kombinierte Endpunkt der Studie ZENITH war operationalisiert als Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung (adjudiziert durch ein verblindetes Komitee). Alle 3 Einzelkomponenten des Endpunkts werden als patientenrelevant erachtet. Bei einer Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung handelt es sich in der vorliegenden Population mit hohem Mortalitätsrisiko um ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis. Gleiches gilt für eine Lungentransplantation.

Es werden die vom pU vorgelegten Auswertungen der Hauptanalyse des primären Endpunkts der Studie ZENITH als Operationalisierung für den Endpunkt Krankheitsverschlechterung herangezogen.

### ***Gehfähigkeit (6MWT)***

Für den Endpunkt Gehfähigkeit erhoben mittels des 6MWT führt der pU für das Dossier Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung durch. Dabei verwendet der pU die post hoc spezifizierten Responsekriterien  $\geq 40$  m und  $\geq 33$  m. Für den 6MWT ist in der vorliegenden Indikation der PAH keine Responseschwelle etabliert [11-14]. Zudem waren die Responsekriterien  $\geq 40$  m und  $\geq 33$  m nicht prädefiniert. Des Weiteren legt der pU für den Endpunkt Gehfähigkeit erhoben mittels 6MWT eine Auswertung des medianen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn vor (Hodges-Lehman Location Shift). Die Erhebungszeitpunkte zwischen Studienbeginn und Woche 24 (Woche 3 und 12) gehen in diese Auswertung nicht ein. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte Analyse des Endpunkts in der Studie ZENITH. Im vorliegenden Addendum wird die präspezifizierte Auswertung des medianen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 24 dargestellt.

### **2.3.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Studienebene | Endpunkte       |                                         |                    |                           |                                |                                    |                |                   |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|-----------------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------|-------------------|-----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              | Gesamtüberleben | Krankheitsverschlechterung <sup>a</sup> | Gefähigkeit (6MWT) | Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs           | Abbruch wegen UEs | Spezifische UEs |
| ZENITH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N            | H <sup>b</sup>  | N                                       | H <sup>c, d</sup>  | H <sup>d</sup>            | H <sup>d</sup>                 | – <sup>e</sup>                     | H <sup>f</sup> | N <sup>g</sup>    | – <sup>h</sup>  |
| <p>a. Kombiniertes Endpunkt bestehend aus den Komponenten Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation und Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung.</p> <p>b. zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext</p> <p>c. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten, die möglicherweise nicht adäquat ersetzt wurden</p> <p>d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>e. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben</p> <p>f. Es wird davon ausgegangen, dass in den Endpunkt auch erkrankungsbezogene Ereignisse eingehen (zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext).</p> <p>g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext).</p> <p>h. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CR10: 10 Point Category Ratio; H: hoch; N: niedrig; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |              |                 |                                         |                    |                           |                                |                                    |                |                   |                 |

Für die Hauptanalyse des Gesamtüberlebens besteht ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da Ereignisse nach Lungentransplantation sowie nach Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung nicht eingehen, sondern zensiert werden.

Für die Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens besteht ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, da die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms während der Beobachtungszeit nach Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA ebenfalls mit Sotatercept behandelt wurden, was den Effekt potenziell verzerrt. Dies betrifft insbesondere die 9 Patientinnen und Patienten (38 %, eigene Berechnung) des Vergleichsarms, die infolge einer Hospitalisierung in die Extensionsstudie SOTERIA übergetreten sind und für die somit

potenziell eine lange Behandlungszeit mit Sotatercept in die Auswertung eingeht. In geringerem Maße betrifft dies auch die 8 Patientinnen und Patienten (33 %) des Vergleichsarms, die infolge der Beendigung der Studie ZENITH in die Extensionsstudie SOTERIA übergetreten sind und bis zum finalen Datenschnitt unter Behandlung mit Sotatercept nachbeobachtet wurden.

Für die Gehfähigkeit (6MWT) sowie für die patientenberichteten Endpunkte Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) besteht ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, da eine unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen vorliegt. Grund dafür ist, dass diese Endpunkte nur für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 3 Wochen bzw. 8 Wochen) erhoben wurden und dass Ereignisse im primären Endpunkt ein Ende der Behandlung mit der Studienmedikation und somit ein Ende der Nachbeobachtung zur Folge hatten. Für die patientenberichteten Endpunkte liegen im Studienverlauf differenziell sinkende Rückläufe des jeweiligen Fragebogens vor. Für die Gehfähigkeit (6MWT) liegt zudem ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 vor, die möglicherweise nicht adäquat ersetzt wurden.

Für den Endpunkt SUEs besteht ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial, da anhand der vorliegenden Daten davon ausgegangen wird, dass hohe Anteile potenziell erkrankungsbezogener Ereignisse (insbesondere SUEs der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; siehe Tabelle 14) in die vorgelegten Analysen eingehen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

### **2.3.3 Ergebnisse**

Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Sotatercept mit Placebo bei Erwachsenen mit PAH der WHO-FK IV zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation mit WHO-FK IV) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt                                          | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie |                                                                                                                          | Placebo +<br>Hintergrundtherapie |                                                                                                                          | Sotatercept+<br>Hintergrundtherapie vs.<br>Placebo +<br>Hintergrundtherapie |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | N                                    | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis <sup>a</sup><br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis <sup>a</sup><br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>                                           |
| <b>ZENITH (2. Datenschnitt<br/>06.06.2025)</b>                                   |                                      |                                                                                                                          |                                  |                                                                                                                          |                                                                             |
| <b>Mortalität</b>                                                                |                                      |                                                                                                                          |                                  |                                                                                                                          |                                                                             |
| Gesamtüberleben                                                                  |                                      |                                                                                                                          |                                  |                                                                                                                          |                                                                             |
| Hauptanalyse <sup>c</sup>                                                        | 20                                   | n. e. [25,4; n. b.]<br>3 (15,0)                                                                                          | 24                               | n. e.<br>3 (12,5)                                                                                                        | 0,68 [0,11; 4,19]; 0,679                                                    |
| Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup>                                                | 20                                   | n. e. [25,4; n. b.]<br>4 (20,0)                                                                                          | 24                               | n. e.<br>5 (20,8)                                                                                                        | 0,78 [0,20; 3,00]; 0,717                                                    |
| <b>Morbidität</b>                                                                |                                      |                                                                                                                          |                                  |                                                                                                                          |                                                                             |
| Krankheits-<br>verschlechterung <sup>d</sup>                                     | 20                                   | n. e. [25,4; n. b.]<br>5 (25,0)                                                                                          | 24                               | 9,5 [5,3; n. b.]<br>14 (58,3)                                                                                            | 0,25 [0,08; 0,78]; 0,017                                                    |
| Tod jeglicher Ursache                                                            | 20                                   | 3 (15,0)                                                                                                                 | 24                               | 0 (0,0)                                                                                                                  |                                                                             |
| Lungentransplantation                                                            | 20                                   | 1 (5,0)                                                                                                                  | 24                               | 0 (0,0)                                                                                                                  |                                                                             |
| Hospitalisierung für<br>≥ 24 Stunden<br>aufgrund von PAH-<br>Verschlechterung    | 20                                   | 1 (5,0)                                                                                                                  | 24                               | 14 (58,3)                                                                                                                |                                                                             |
| Dyspnoe (Borg-CR10-<br>Skala – Zeit bis zur 1.<br>Verbesserung <sup>e</sup> )    | 20 <sup>f</sup>                      | 24,1 [12,1; n. b.]<br>12 (60,0)                                                                                          | 24 <sup>f</sup>                  | n. e. [24,1; n. b.]<br>9 (37,5)                                                                                          | 2,04 [0,86; 4,85]; 0,107                                                    |
| Gesundheitszustand<br>(EQ-5D VAS– Zeit bis zur<br>1. Verbesserung <sup>e</sup> ) | 18 <sup>f</sup>                      | 24,2 [12,1; 49,1]<br>13 (72,2)                                                                                           | 22 <sup>f</sup>                  | n. e. [12,3; n.b.]<br>7 (31,8)                                                                                           | 2,04 [0,81; 5,16]; 0,130                                                    |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                        |                                      |                                                                                                                          |                                  |                                                                                                                          |                                                                             |
| Endpunktkategorie nicht erhoben                                                  |                                      |                                                                                                                          |                                  |                                                                                                                          |                                                                             |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                            |                                      |                                                                                                                          |                                  |                                                                                                                          |                                                                             |
| UEs (ergänzend<br>dargestellt)                                                   | 20                                   | 0,9 [0,1; 3,1]<br>19 (95,0)                                                                                              | 24                               | 5,2 [2,3; 9,1]<br>23 (95,8)                                                                                              | –                                                                           |
| SUEs <sup>h</sup>                                                                | 20                                   | 46,4 [10,3; n. b.]<br>12 (60,0)                                                                                          | 24                               | 23,1 [11,9; 55,0]<br>17 (70,8)                                                                                           | 0,71 [0,34; 1,49]; 0,365                                                    |
| Abbruch wegen UEs                                                                | 20                                   | n. e.<br>0 (0)                                                                                                           | 24                               | n. e.<br>1 (4,2)                                                                                                         | n. b.; 0,374                                                                |

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation mit WHO-FK IV) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie |                                                                                                                          | Placebo +<br>Hintergrundtherapie |                                                                                                                          | Sotatercept+<br>Hintergrundtherapie vs.<br>Placebo +<br>Hintergrundtherapie |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N                                    | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis <sup>a</sup><br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis <sup>a</sup><br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>                                           |
| <p>a. Die mediane Zeit bis zum Ereignis ist für die Endpunkte Gesamtüberleben und Krankheitsverschlechterung in Monaten angegeben und für die Endpunkte Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen in Wochen.</p> <p>b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme</p> <p>c. Hauptanalyse: ohne Ereignisse, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind; Sensitivitätsanalyse: einschließlich Ereignissen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind</p> <p>d. kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation und Hospitalisierung für <math>\geq 24</math> Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung; nach Prüfung durch ein unabhängiges, verblindetes Adjudizierungskomitee</p> <p>e. Eine Abnahme um <math>\geq 1,5</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).</p> <p>f. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wert zu Studienbeginn und zu mindestens 1 späteren Zeitpunkt.</p> <p>g. Eine Zunahme um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>h. Es wird davon ausgegangen, dass in den Endpunkt auch erkrankungsbezogene Ereignisse eingehen (siehe Abschnitt 2.3.2)</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CR10: 10 Point Category Ratio; FK: Funktionsklasse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |                                      |                                                                                                                          |                                  |                                                                                                                          |                                                                             |

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie |                                                       |                                                                            | Placebo +<br>Hintergrundtherapie |                                                       |                                                                            | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie<br>vs. Placebo +<br>Hintergrundtherapie |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | N <sup>a</sup>                       | Werte<br>Studien-<br>beginn [m]<br>Median<br>[Q1; Q3] | Mediane<br>Änderung<br>zu Woche<br>24 [m]<br>MW<br>[Min; Max] <sup>b</sup> | N <sup>a</sup>                   | Werte<br>Studien-<br>beginn [m]<br>Median<br>[Q1; Q3] | Mediane<br>Änderung<br>zu Woche<br>24 [m]<br>MW<br>[Min; Max] <sup>b</sup> | Hodges-Lehman<br>Location Shift<br>[95 %-KI];<br>p-Wert                      |
| <b>ZENITH</b><br>(2. Datenschnitt<br>06.06.2025)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                      |                                                       |                                                                            |                                  |                                                       |                                                                            |                                                                              |
| <b>Morbidity</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                      |                                                       |                                                                            |                                  |                                                       |                                                                            |                                                                              |
| Gehfähigkeit<br>(6MWT) zu<br>Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 20                                   | 197,5<br>[122,9;<br>306,1]                            | 91,5<br>[78,8; 95,5]                                                       | 24                               | 237,5<br>[173,5;<br>327,0]                            | -5,0<br>[-5,0; -5,0]                                                       | 86,24<br>[-7,84; 180,31];<br>0,059                                           |
| <p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn und zu Woche 24 können auf anderen Patientenzahlen basieren. Für Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 24 aufgrund von Tod wurde der schlechteste Rangwert im Vergleich zu Studienbeginn imputiert. Für Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 24 aufgrund eines nicht tödlichen Ereignisses im primären Endpunkt wurde der nächstschlechte Rangwert im Vergleich zu Studienbeginn imputiert. Für Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 aufgrund von anderen Gründen wurde eine multiple Imputation verwendet. Insgesamt wurden für 4 (20 %) vs. 5 (21 %) der Patientinnen und Patienten imputierte Werte verwendet (eigene Berechnung).</p> <p>b. Mittelwert, Minimum und Maximum der medianen Änderungen zu Woche 24, die sich aus den durch die multiple Imputation erzeugten Imputationsdatensätzen ergeben</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; KI: Konfidenzintervall; m: Meter; Max: Maximum; Min: Minimum;<br/>MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil;<br/>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> |                                      |                                                       |                                                                            |                                  |                                                       |                                                                            |                                                                              |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1).

## Mortality

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in beiden herangezogenen Analysen (Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Krankheitsverschlechterung***

Für den Endpunkt Krankheitsverschlechterung, operationalisiert als Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sotatercept im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Gehfähigkeit (6MWT)***

Für den Endpunkt Gehfähigkeit (erhoben mittels 6MWT) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Dyspnoe (Borg-CR10-Skala)***

Für den Endpunkt Dyspnoe (erhoben mittels Borg-CR10-Skala) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL) Lite 2.0 Risikoscore vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem REVEAL Lite 2.0 Risikoscore von 9 bis 10 zu Studienbeginn ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit bei einem REVEAL Lite 2.0 Risikoscore von 9 bis 10 zu Studienbeginn nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit einem REVEAL Lite 2.0 Risikoscore von  $\geq 11$  zu Studienbeginn ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie ZENITH nicht erhoben.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **2.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- REVEAL Lite 2.0 Risikoscore (9 bis 10 vs. ≥ 11)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang A.2 dargestellt.

Tabelle 9: Subgruppen (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis; Teilpopulation mit WHO-FK IV) – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie

| Studie<br>Endpunkt<br>Merkmal<br>Subgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie                   |                                                             | Placebo +<br>Hintergrundtherapie                       |                                                             | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie vs.<br>Placebo +<br>Hintergrundtherapie |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N                                                      | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI] | N                                                      | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI] | HR [95 %-KI] <sup>a</sup>                                                    | p-Wert <sup>a</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |                                                             | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |                                                             |                                                                              |                     |
| ZENITH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                        |                                                             |                                                        |                                                             |                                                                              |                     |
| Dyspnoe (Borg-CR10-Skala –<br>Zeit bis zur 1. Verbesserung <sup>b</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                        |                                                             |                                                        |                                                             |                                                                              |                     |
| REVEAL Lite 2.0 Risikoscore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                        |                                                             |                                                        |                                                             |                                                                              |                     |
| 9 bis 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8                                                      | n. e. [0,7; n. b.]<br>3 (37,5)                              | 15                                                     | 9,0 [3.0; n. b.]<br>7 (46,7)                                | 0,70 [0,18; 2,72]                                                            | 0,605               |
| ≥ 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12                                                     | 2,8 [2,8; 5,6]<br>9 (75,0)                                  | 9                                                      | n. e. [2.8; n. b.]<br>2 (22,2)                              | 6,69 [1,38; 32,38]                                                           | 0,018               |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                        |                                                             |                                                        |                                                             | Interaktion:                                                                 | 0,023 <sup>c</sup>  |
| a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Wald-Test                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                             |                                                        |                                                             |                                                                              |                     |
| b. Eine Abnahme um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                        |                                                             |                                                        |                                                             |                                                                              |                     |
| c. p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                        |                                                             |                                                        |                                                             |                                                                              |                     |
| CR10: 10 Point Category Ratio; FK: Funktionsklasse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management; RCT: randomisierte kontrollierte Studie |                                                        |                                                             |                                                        |                                                             |                                                                              |                     |

## Morbidity

### **Dyspnoe (Borg-CR10-Skala)**

Für den Endpunkt Dyspnoe (erhoben mittels Borg-CR10-Skala) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal REVEAL Lite 2.0 Risikoscore vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem REVEAL Lite 2.0 Risikoscore von 9 bis 10 zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten mit einem REVEAL Lite 2.0 Risikoscore von ≥ 11 zu Studienbeginn zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von

Sotatercept im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe.

## **2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

#### ***Krankheitsverschlechterung***

Der Krankheitsverschlechterung ist operationalisiert als Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung. Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, handelt es sich bei der Komponente Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung in der vorliegenden Population mit hohem Mortalitätsrisiko um ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis. Gleiches gilt für eine Lungentransplantation. Da beide Komponenten somit gegenüber dem Tod als hinreichend ähnlich bezüglich ihres Schweregrads eingeschätzt werden, wird der Endpunkt Krankheitsverschlechterung insgesamt als schwerwiegend / schwer eingestuft.

#### ***Dyspnoe (Borg-CR10-Skala)***

Die Borg-CR10-Skala hat eine Skalenspannweite von 0 bis 10 (0: „überhaupt keine Dyspnoe“, 10: „extreme Dyspnoe“). Die Patientinnen und Patienten der gesamten Teilpopulation mit WHO-FK IV weisen im Mittel Ausgangswerte von etwa 5 auf, was einer starken Dyspnoe entspricht (Mittelwert [Standardabweichung]: 5,8 [4,3] vs. 4,3 [3,5]). Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit REVEAL Lite 2.0 Risiko-Score  $\geq 11$  legt der pU keine Angaben zu den Ausgangswerten vor. Da diese Patientinnen und Patienten jedoch eine höhere Krankheitsschwere aufweisen, wird davon ausgegangen, dass sie mindestens eine starke Dyspnoe aufwiesen. Daher wird der Endpunkt Dyspnoe für diese Patientinnen und Patienten als schwerwiegend / schwer eingestuft.

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (Teilpopulation mit WHO-FK IV) (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe                                        | Sotatercept + Hintergrundtherapie<br>vs. Placebo + Hintergrundtherapie<br>Mediane der Zeit bis zum Ereignis<br>bzw. mediane Änderung<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |
| Gesamtüberleben<br>Hauptanalyse <sup>c</sup>                                                           | n. e. vs. n. e.<br>HR: 0,68 [0,11; 4,19];<br>p = 0,679                                                                                                                                                          | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt                                                                                   |
| Sensitivitätsanalyse <sup>c</sup>                                                                      | n. e. vs. n. e.<br>HR: 0,78 [0,20; 3,00];<br>p = 0,717                                                                                                                                                          |                                                                                                                                    |
| Morbidität                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |
| Krankheitsverschlechterung                                                                             | n. e. vs. 9,5 Monate<br>HR: 0,25 [0,08; 0,78];<br>p = 0,017<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                                                                                 | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Symptome /<br>Folgekomplikationen<br>Zusatznutzen, Ausmaß: nicht<br>quantifizierbar |
| Gehfähigkeit (6MWT) zu<br>Woche 24                                                                     | 91,5 m vs. –5,0 m<br>HLLS: 86,24 [–7,84; 180,31];<br>p = 0,059                                                                                                                                                  | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt                                                                                   |
| Dyspnoe (Borg-CR10-Skala –<br>Zeit bis zur 1. Verbesserung)<br>REVEAL Lite 2.0 Risikoscore<br>9 bis 10 | n. e. vs. 9,0 Monate<br>0,70 [0,18; 2,72];<br>p = 0,605                                                                                                                                                         | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt                                                                                   |
| ≥ 11                                                                                                   | 2,8 Monate vs. n. e.<br>HR: 6,69 [1,38; 32,38];<br>HR: 0,15 [0,03; 0,72] <sup>d</sup> ;<br>p = 0,018<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                                        | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Symptome /<br>Folgekomplikationen<br>Zusatznutzen, Ausmaß: nicht<br>quantifizierbar |
| Gesundheitszustand (EQ-5D<br>VAS – Zeit bis zur 1.<br>Verbesserung)                                    | 24,2 Wochen vs. n. e.<br>HR: 2,04 [0,81; 5,16];<br>p = 0,130                                                                                                                                                    | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt                                                                                   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                     |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |
|                                                                                                        | Endpunktkategorie nicht erhoben                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                    |

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (Teilpopulation mit WHO-FK IV) (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Sotatercept + Hintergrundtherapie<br>vs. Placebo + Hintergrundtherapie<br>Mediane der Zeit bis zum Ereignis<br>bzw. mediane Änderung<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                 |                                                  |
| SUEs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 46,4 vs. 23,1 Wochen<br>HR: 0,71 [0,34; 1,49];<br>p = 0,365                                                                                                                                                     | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Abbruch wegen UEs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | n. e. vs. n. e.<br>HR: n. b.;<br>p = 0,374                                                                                                                                                                      | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. In die präspezifizierte Hauptanalyse des Gesamtüberlebens (ohne Ereignisse, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind) gehen nur Ereignisse eines verkürzten Erhebungszeitraums ein. In die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens (einschließlich Ereignissen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind) gehen Ereignisse der gesamten Studiendauer ein.</p> <p>d. eigene Berechnung; umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CR10: 10 Point Category Ratio; FK: Funktionsklasse; HLLS: Hodges-Lehman Location Shift; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |                                                                                                                                                                                                                 |                                                  |

## 2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sotatercept + Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo + Hintergrundtherapie (Teilpopulation mit WHO-FK IV)

| Positive Effekte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Negative Effekte |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krankheitsverschlechterung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▪ Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ REVEAL Lite 2.0 Risikoscore (<math>\geq 11</math>): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul> </li> </ul> | –                |
| Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                  |
| CR10: 10 Point Category Ratio; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |

In der Gesamtschau zeigen sich für Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich positive Effekte.

Maßgeblich für die Abwägung ist der Vorteil bei der Krankheitsverschlechterung. Darüber hinaus zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit REVEAL Lite 2.0 Risikoscore  $\geq 11$  zu Studienbeginn ein Vorteil im Endpunkt Dyspnoe (erhoben mittels Borg-CR10-Skala). Aufgrund der in Abschnitt 2.1 beschriebenen Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie können zum einen maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden und zum anderen lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizieren.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit PAH der WHO-FK IV einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Erwachsene mit PAH der WHO-FK IV, die keine Therapieeskalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

## 2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Sotatercept aus der Dossierbewertung A26-12. Mit der Stellungnahme des pU und den Hinweisen aus dem Auftrag des G-BA wurden die in der Dossierbewertung beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ZENITH verringert. Vor diesem Hintergrund und in der vorliegenden, außergewöhnlichen Datensituation mit deutlichen Effekten stellt die

verbleibende Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie die beobachteten Effekte nicht vollständig infrage. Daher wird die Studie ZENITH in dieser spezifischen Datensituation zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums herangezogen. Die verbleibende Unsicherheit führt jedoch dazu, dass zum einen maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können und dass sich zum anderen das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizieren lässt. In der Gesamtschau ergibt sich somit für Erwachsene mit PAH der WHO-FK IV ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Sotatercept unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A26-12 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 12: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                               | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Erwachsene mit PAH der WHO-FK IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Epoprostenol in Kombination mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und PDE5I (Sildenafil, Tadalafil) <sup>b, c</sup> | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-FK IV sind neben dem PCA Epoprostenol keine anderen Wirkstoffe zugelassen. Gemäß G-BA gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung einer Kombinationstherapie mit ERA und PDE5I zusätzlich zu dem zugelassenen Epoprostenol im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard und ist einer Monotherapie mit im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Epoprostenol regelhaft vorzuziehen (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV).</p> <p>c. Weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ In der Leitlinie wird zur Behandlung von Personen mit einer PAH der WHO-FK IV eine Kombinationstherapie aus ERA und PDE5I und einem PCA empfohlen. Gemäß der Rückmeldung klinischer Experten stellt dieses Behandlungsschema aktuell den Therapiestandard für den Großteil der Patientinnen und Patienten in der betrachteten Indikation dar. Anstelle von parenteralem Epoprostenol kann auch parenterales Treprostinil im Rahmen der Dreifachtherapie (PCA + ERA + PDE5I) akzeptiert werden. Sofern Studienteilnehmende eine Kombinationstherapie ohne parenterale PCA erhalten, ist die fehlende Eignung dieser Personen für eine Behandlung mit parenteralen PCA im Dossier zur Nutzenbewertung zu dokumentieren und zu diskutieren.</li> <li>▫ Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel Kombinationstherapien zum Einsatz kommen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Fortführung der für weniger schwerwiegende WHO-FK zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung steht bzw. diese Therapieoptionen bei Bestehen einer entsprechenden Indikation initiiert werden. Sofern für Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keine weitere Therapieeskalation in Frage kommt, ist dies im Dossier zu dokumentieren und zu begründen.</li> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle Begleitmedikation (Sauerstoffgabe, Diuretika, Antikoagulantien) ermöglicht wird.</li> <li>▫ Eine Lungentransplantation bzw. Herz-Lungen-Transplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit WHO-FK IV grundsätzlich als Therapieoption in Betracht. Vor dem Hintergrund, dass die Möglichkeit einer Lungentransplantation maßgeblich durch patientenindividuelle Kriterien bestimmt wird, u. a. Komorbiditäten, und zudem eine limitierte Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen zu berücksichtigen ist, kann hinsichtlich der Lungentransplantation nicht von einer regelhaften Therapieoption für die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet ausgegangen werden.</li> <li>▫ Es liegen Empfehlungen für nicht-medikamentöse physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Symptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Physiotherapeutische Interventionen i. S. der Heilmittelrichtlinie (physikalische Therapie, z. B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie) sollten, sofern indiziert, zusätzlich zur medikamentösen Therapie in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</li> </ul> <p>ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; PCA: Prostazyklin-Analogon; PDE5I: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> |                                                                                                                           |                                                             |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

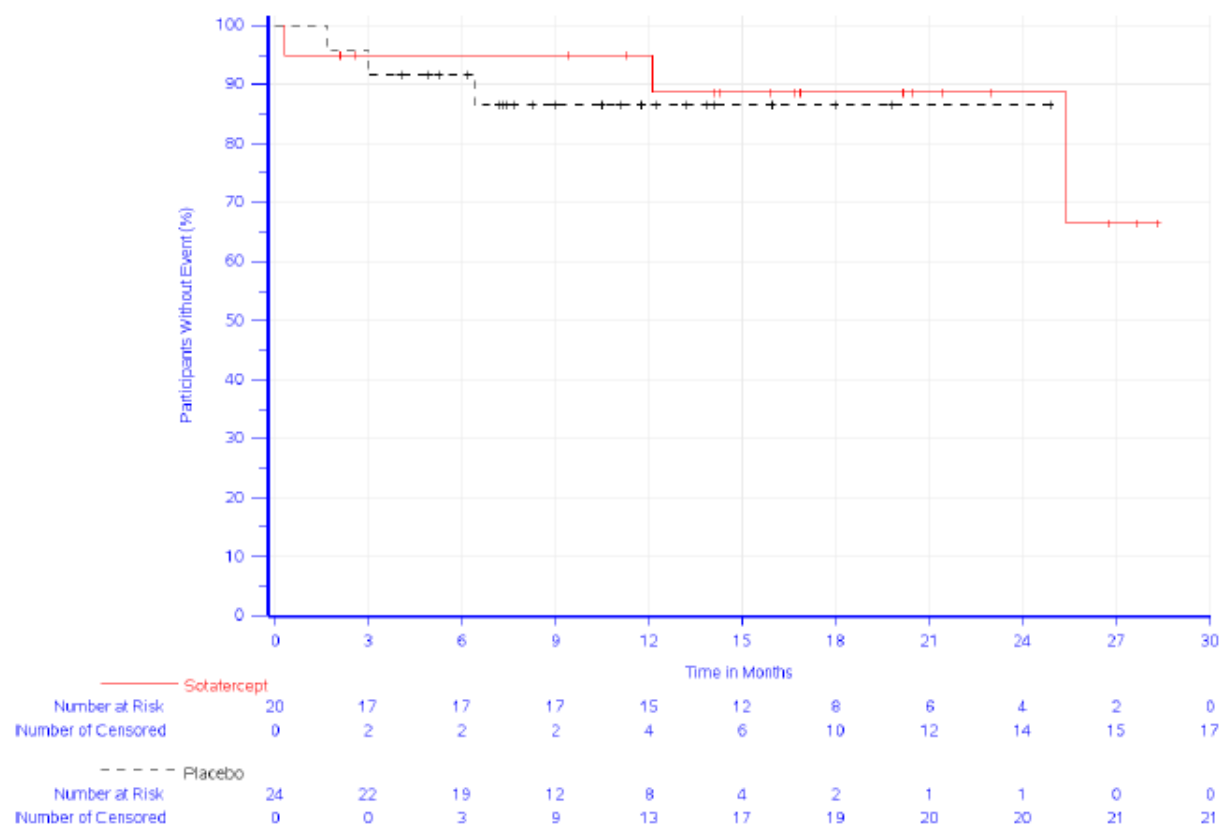
Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie, WHO-Funktionsklasse IV); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-12>.
2. Merck, Sharp & Dohme. 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) [unveröffentlicht]. 2025.
3. Merck, Sharp & Dohme. 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) [unveröffentlicht]. 2025.
4. Acceleron Pharma. A Study of Sotatercept in Participants With PAH WHO FC III or FC IV at High Risk of Mortality (MK-7962-006/ZENITH) (ZENITH) [online]. 2026 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04896008>.
5. Acceleron Pharma. 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) W [online]. [Zugriff: 18.03.2026]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-001498-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001498-21).
6. Acceleron Pharma. 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 [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509140-10-00>.
7. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. N Engl J Med 2025; 392(20): 1987-2000. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415160>.

8. MSD Sharp & Dohme. Sotatercept (Winrevair); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 15.05.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1313/#dossier>.
9. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2233: Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie, WHO-Funktionsklasse IV); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1313/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2022; 61(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.
11. Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N et al. Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2023; 207(8): 1070-1079.
12. Mathai SC, Puhon MA, Lam D et al. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(5): 428-433.
13. Gabler NB, French B, Strom BL et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation 2012; 126(3): 349-356.
14. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC et al. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. Chest 2009; 135(1): 137-142.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: [https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden\\_V8.0](https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0).

## Anhang A Kaplan-Meier-Kurven und Verlaufskurven

### A.1 Mortalität

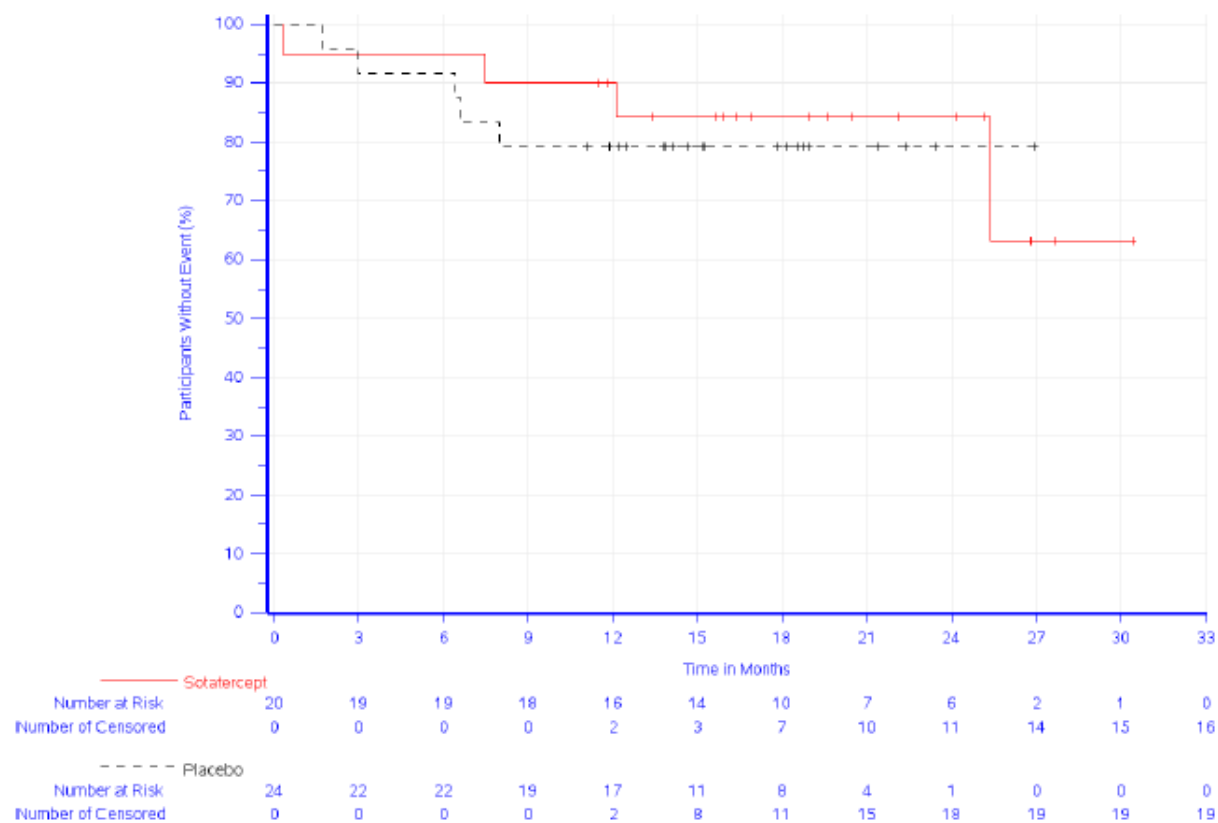


Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 06JUN2025)

Overall Survival

This figure includes all-cause deaths up to the study completion, except for those occurring after lung transplantation or enrollment in SOTERIA.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Hauptanalyse) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV



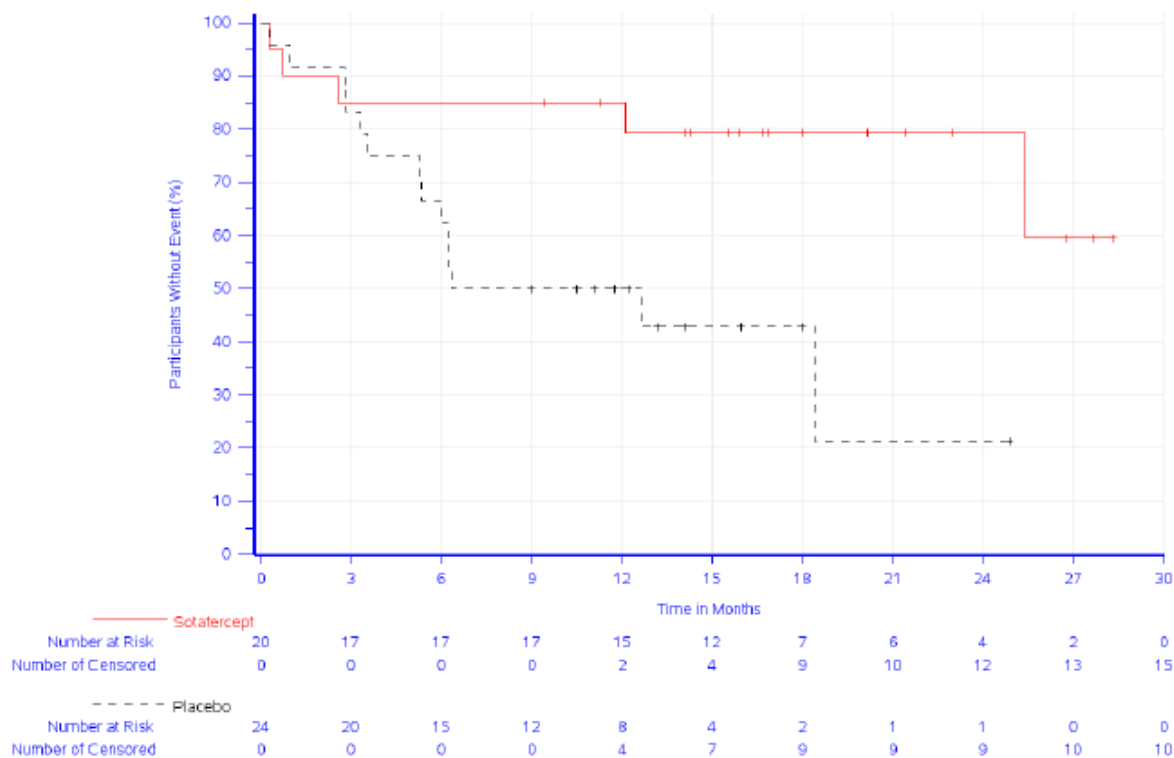
Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 06JUN2025)

Overall Survival (Sensitivity Analysis {196} 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.

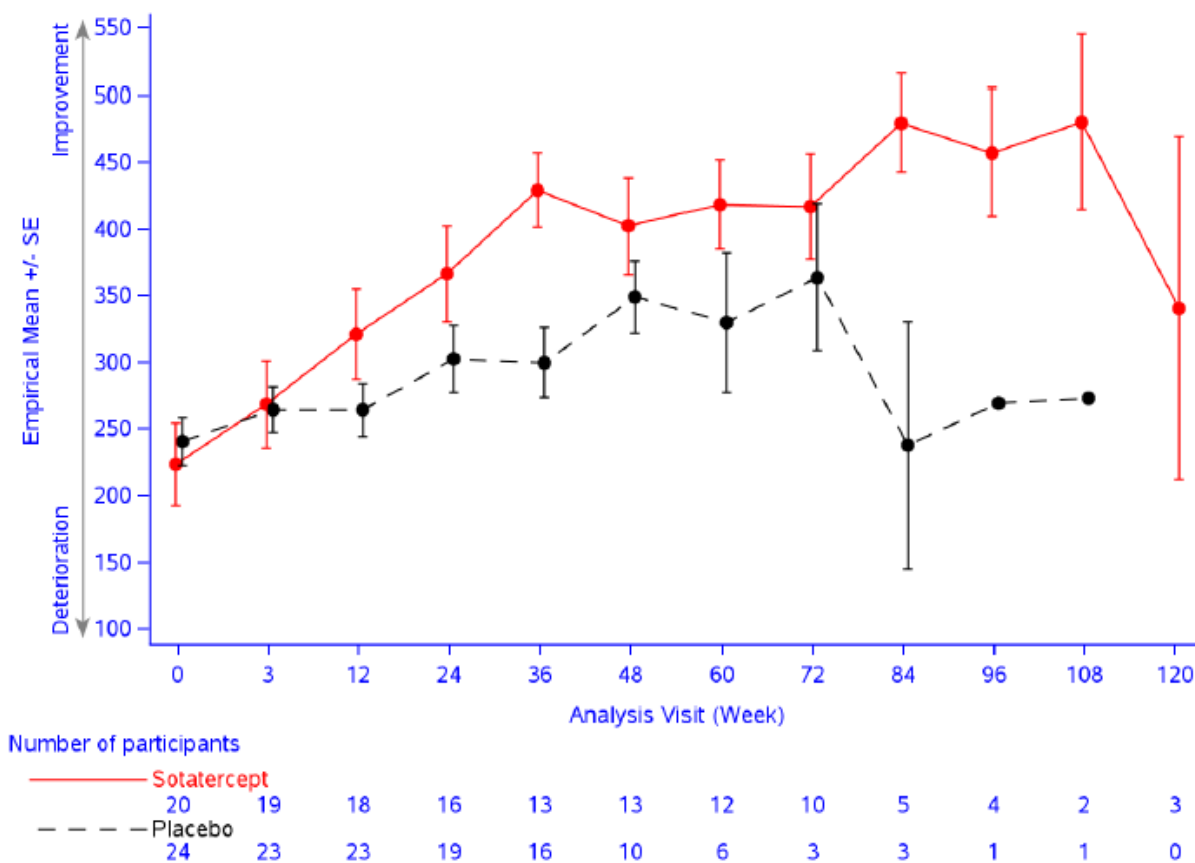
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV

## A.2 Morbidität



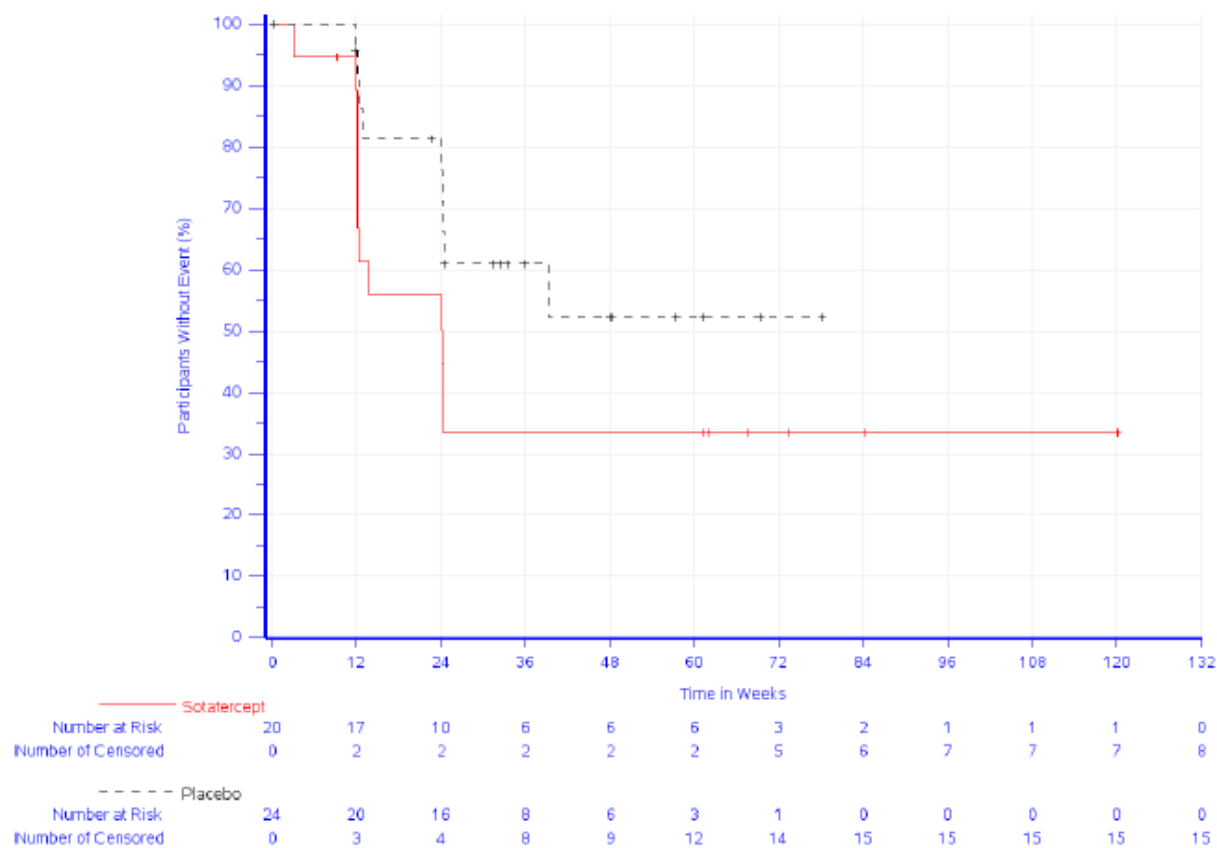
Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 06JUN2025)  
All-cause Death, Lung Transplantation, or PAH Worsening-related Hospitalization of  $\geq 24$  Hours  
This figure includes only the first adjudication-confirmed event of PAH worsening-related hospitalization  $\geq 24$  hours, lung transplantation, or all-cause death that occurred prior to the study completion date, excluding events that occurred in SOTERIA. For hospitalization and lung transplantation, events were only collected up to the individual participant's study completion date. Deaths are included regardless of adjudication.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsverschlechterung (primärer kombinierter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Lungentransplantation oder Hospitalisierung für  $\geq 24$  Stunden aufgrund von PAH-Verschlechterung) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 06JUN2025)  
 6-Minute Walk Distance (meters)

Abbildung 4: Verlaufskurve zum Endpunkt Gehfähigkeit (6MWD) der RCT ZENITH,  
 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV



Study: ZENITH (MK-7962-006) (Database Cutoff Date: 06 JUN 2025)  
Time to First Improvement  $\geq$  15% of Scale Range in Pre-6MWD Dyspnea Score (Assessed by Borg CR10 Scale)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV

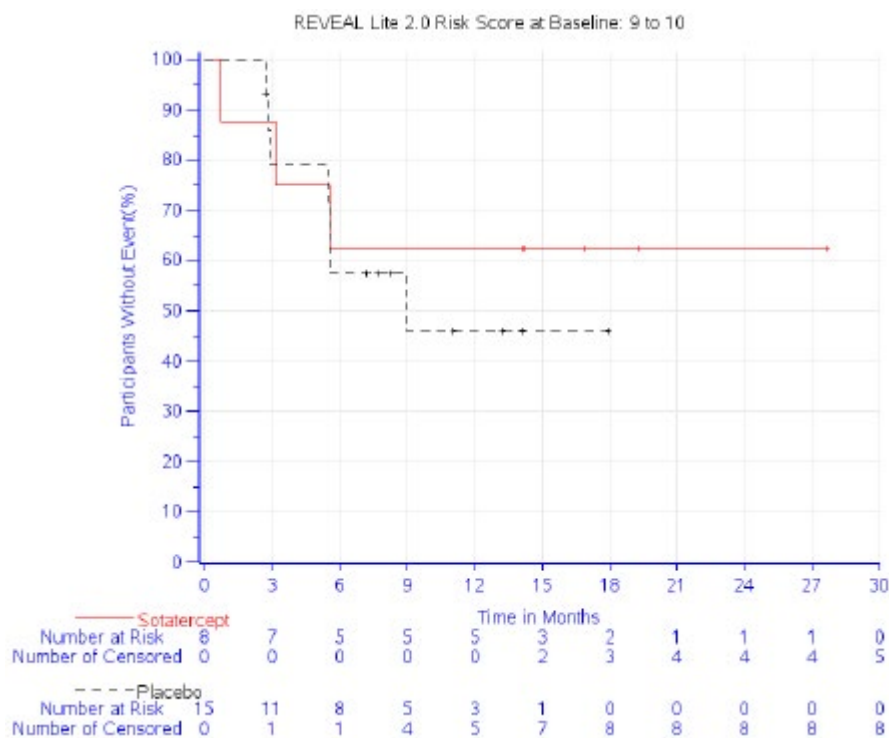


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV, Subgruppe: REVEAL Lite 2.0 Risikoscore 9 bis 10

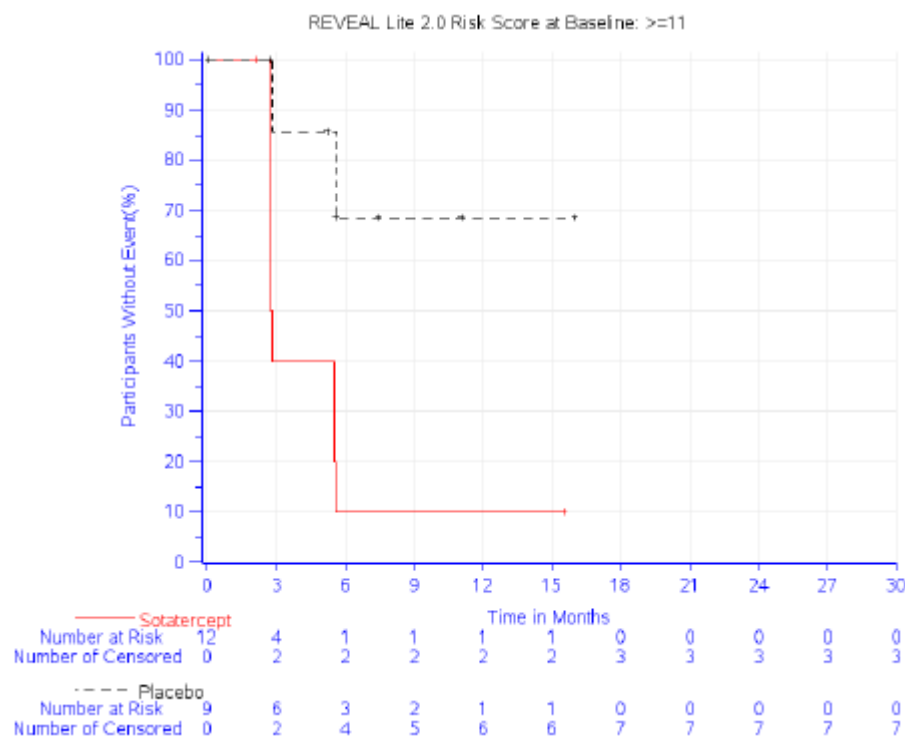


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (Borg-CR10-Skala) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV, Subgruppe: REVEAL Lite 2.0 Risikoscore  $\geq 11$

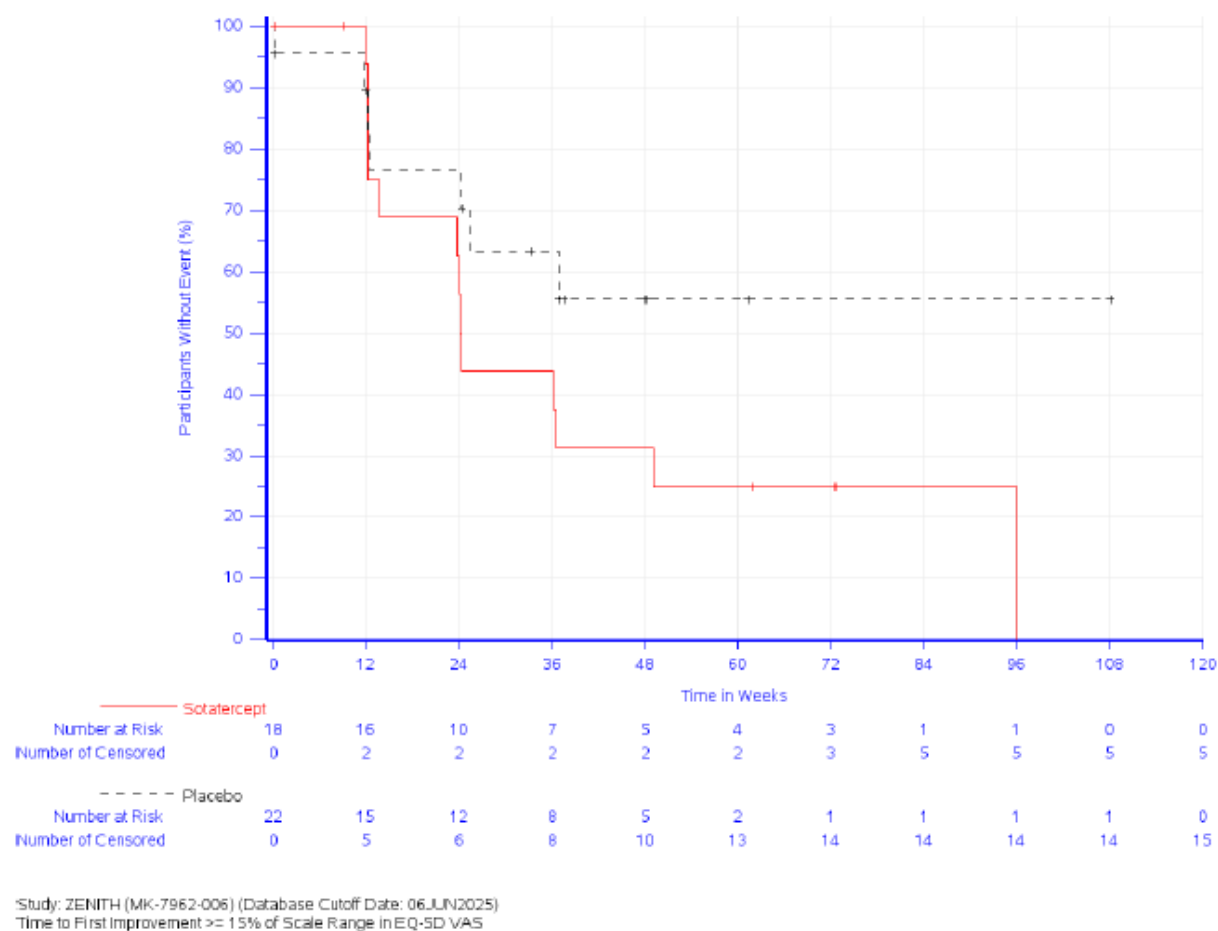


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV

### A.3 Nebenwirkungen

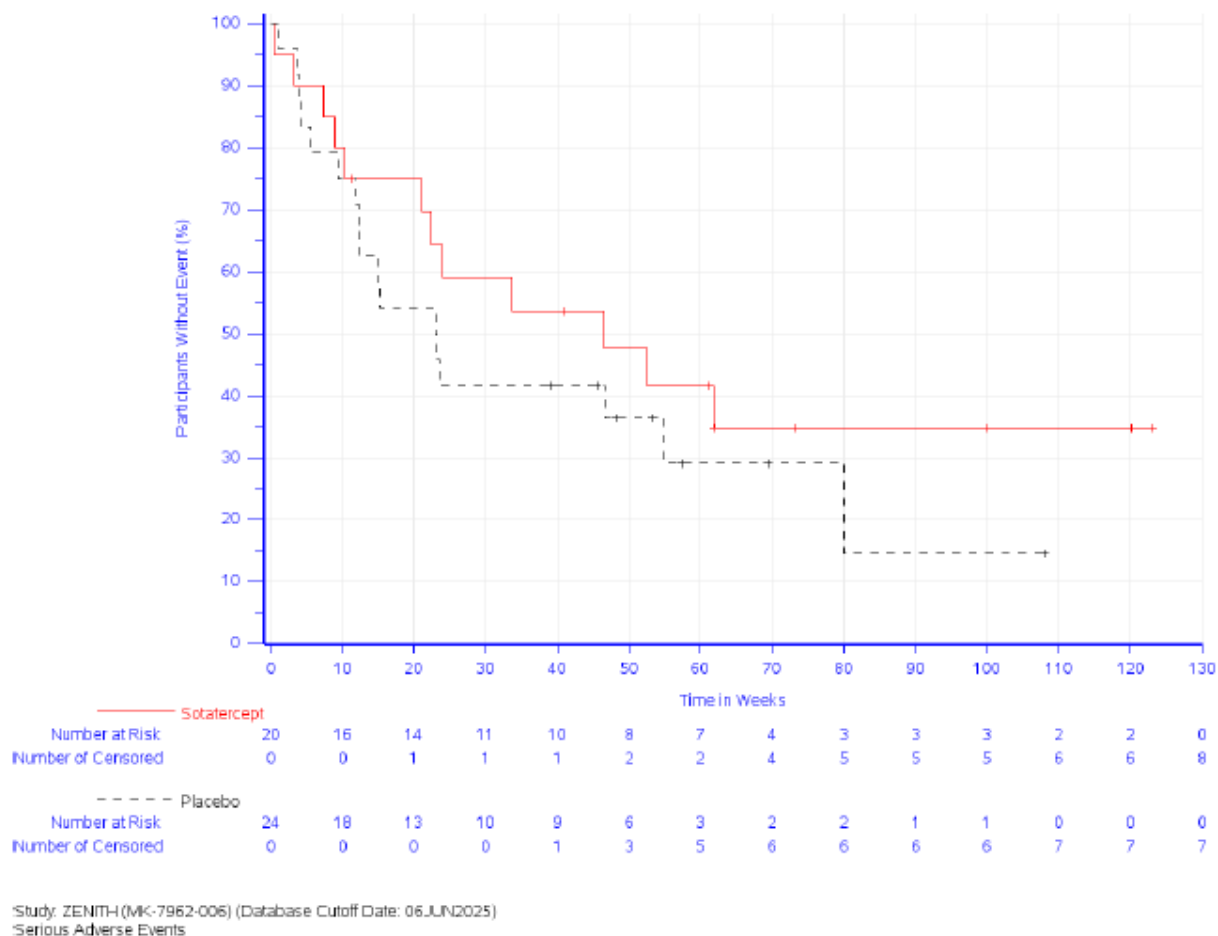


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT ZENITH, 2. Datenschnitt (06.06.2025), Teilpopulation mit WHO-FK IV

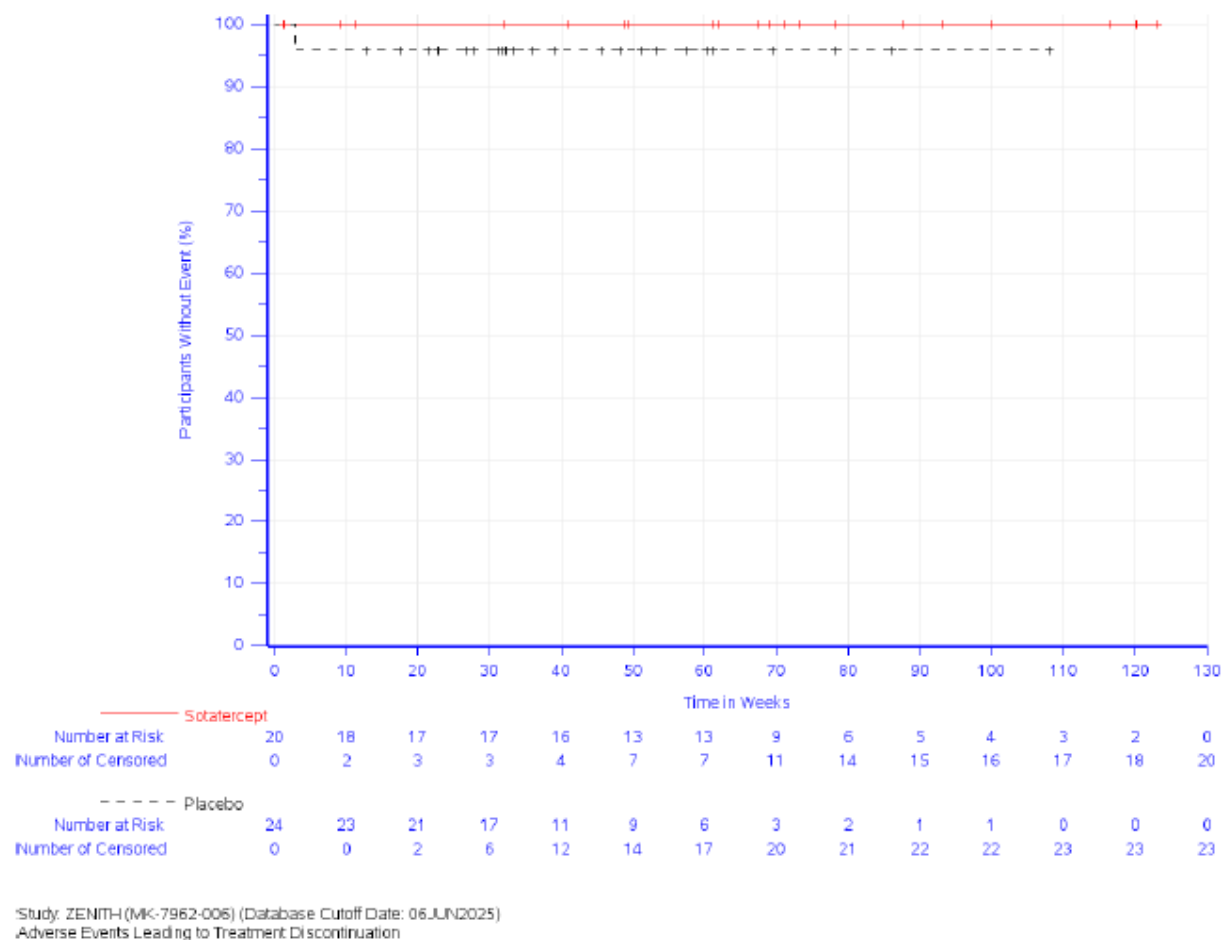


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT ZENITH,  
 2. Datenschnitt (06.06.2025, Teilpopulation mit WHO-FK IV

## Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 13: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                   | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 20   | Placebo +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 24 |
| <b>ZENITH</b>                                     |                                                  |                                            |
| <b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>                 | 19 (95,0)                                        | 23 (95,8)                                  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems      | 7 (35,0)                                         | 4 (16,7)                                   |
| Anämie                                            | 2 (10,0)                                         | 1 (4,2)                                    |
| Iron deficiency anaemia                           | 2 (10,0)                                         | 1 (4,2)                                    |
| Polyzythaemie                                     | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                                      |
| Thrombozytopenie                                  | 3 (15,0)                                         | 2 (8,3)                                    |
| Herzerkrankungen                                  | 8 (40,0)                                         | 14 (58,3)                                  |
| Herzversagen                                      | 0 (0)                                            | 3 (12,5)                                   |
| Palpitationen                                     | 4 (20,0)                                         | 1 (4,2)                                    |
| Rechtsherzversagen                                | 2 (10,0)                                         | 5 (20,8)                                   |
| Tachykardie                                       | 2 (10,0)                                         | 1 (4,2)                                    |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths          | 4 (20,0)                                         | 2 (8,3)                                    |
| Augenerkrankungen                                 | 6 (30,0)                                         | 1 (4,2)                                    |
| Sehen verschwommen                                | 2 (10,0)                                         | 1 (4,2)                                    |

Tabelle 13: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                     | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                       | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie             | Placebo +<br>Hintergrundtherapie |
|                                                                       | N = 20                                           | N = 24                           |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                               | 14 (70,0)                                        | 13 (54,2)                        |
| Abdominal pain                                                        | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Abdominal pain upper                                                  | 2 (10,0)                                         | 2 (8,3)                          |
| Diarrhoe                                                              | 7 (35,0)                                         | 3 (12,5)                         |
| Gastrooesophageale Refluxerkrankung                                   | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Haematemesis                                                          | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Haematochezie                                                         | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Übelkeit                                                              | 5 (25,0)                                         | 4 (16,7)                         |
| Erbrechen                                                             | 5 (25,0)                                         | 1 (4,2)                          |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am<br>Verabreichungsort       | 12 (60,0)                                        | 15 (62,5)                        |
| Brustkorbbeschwerden                                                  | 2 (10,0)                                         | 2 (8,3)                          |
| Erschöpfung                                                           | 5 (25,0)                                         | 6 (25,0)                         |
| Peripheres Ödem                                                       | 2 (10,0)                                         | 6 (25,0)                         |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                               | 16 (80,0)                                        | 15 (62,5)                        |
| COVID-19                                                              | 4 (20,0)                                         | 3 (12,5)                         |
| Nasopharyngitis                                                       | 4 (20,0)                                         | 3 (12,5)                         |
| Pneumonie                                                             | 1 (5,0)                                          | 4 (16,7)                         |
| Sinusitis                                                             | 3 (15,0)                                         | 0 (0)                            |
| Harnwegsinfekt                                                        | 3 (15,0)                                         | 0 (0)                            |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte<br>Komplikationen | 5 (25,0)                                         | 2 (8,3)                          |
| Kontusion                                                             | 3 (15,0)                                         | 0 (0)                            |
| Fall                                                                  | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Untersuchungen                                                        | 7 (35,0)                                         | 6 (25,0)                         |
| Erhöhter Hämoglobin-Wert                                              | 2 (10,0)                                         | 1 (4,2)                          |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                 | 12 (60,0)                                        | 11 (45,8)                        |
| Hypervolaemia                                                         | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Hypokaliämie                                                          | 5 (25,0)                                         | 5 (20,8)                         |
| Hypomagnesaemia                                                       | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Eisenmangel                                                           | 4 (20,0)                                         | 3 (12,5)                         |

Tabelle 13: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                          | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                            | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie             | Placebo +<br>Hintergrundtherapie |
|                                                                                            | N = 20                                           | N = 24                           |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen                                     | 10 (50,0)                                        | 9 (37,5)                         |
| Arthralgie                                                                                 | 4 (20,0)                                         | 3 (12,5)                         |
| Rueckenschmerzen                                                                           | 3 (15,0)                                         | 1 (4,2)                          |
| Muskelspasmen                                                                              | 1 (5,0)                                          | 4 (16,7)                         |
| Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend                                            | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Myalgie                                                                                    | 2 (10,0)                                         | 1 (4,2)                          |
| Pain in jaw                                                                                | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen<br>(einschließlich Zysten und Polypen) | 3 (15,0)                                         | 0 (0)                            |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                             | 11 (55,0)                                        | 11 (45,8)                        |
| Schwindel                                                                                  | 2 (10,0)                                         | 3 (12,5)                         |
| Kopfschmerzen                                                                              | 7 (35,0)                                         | 8 (33,3)                         |
| Synkope                                                                                    | 3 (15,0)                                         | 1 (4,2)                          |
| Psychiatrische Erkrankungen                                                                | 5 (25,0)                                         | 1 (4,2)                          |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                                                       | 3 (15,0)                                         | 6 (25,0)                         |
| Chronische Nierenerkrankung                                                                | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Reproductive system and breast disorders                                                   | 1 (5,0)                                          | 3 (12,5)                         |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und<br>Mediastinum                               | 11 (55,0)                                        | 17 (70,8)                        |
| Husten                                                                                     | 2 (10,0)                                         | 2 (8,3)                          |
| Dyspnoe                                                                                    | 4 (20,0)                                         | 9 (37,5)                         |
| Nasenbluten                                                                                | 7 (35,0)                                         | 1 (4,2)                          |
| Pulmonale arterielle Hypertonie                                                            | 0 (0)                                            | 10 (41,7)                        |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                             | 11 (55,0)                                        | 6 (25,0)                         |
| Ekzem                                                                                      | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Erythem                                                                                    | 3 (15,0)                                         | 0 (0)                            |
| Juckreiz                                                                                   | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Ausschlag                                                                                  | 2 (10,0)                                         | 1 (4,2)                          |
| Teleangiektasie                                                                            | 5 (25,0)                                         | 1 (4,2)                          |
| Gefäßerkrankungen                                                                          | 5 (25,0)                                         | 5 (20,8)                         |
| Hypotonie                                                                                  | 4 (20,0)                                         | 3 (12,5)                         |

Tabelle 13: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 20   | Placebo +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 24 |
| a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.<br>b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen<br>c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse<br>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis |                                                  |                                            |

Tabelle 14: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                   | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 20   | Placebo +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 24 |
| <b>ZENITH</b>                                     |                                                  |                                            |
| <b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>                | 12 (60,0)                                        | 17 (70,8)                                  |
| Herzerkrankungen                                  | 4 (20,0)                                         | 9 (37,5)                                   |
| Vorhoffibrillation                                | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                                      |
| Herzversagen                                      | 0 (0)                                            | 2 (8,3)                                    |
| Rechtsherzversagen                                | 2 (10,0)                                         | 5 (20,8)                                   |
| Tachykardie                                       | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                                      |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts           | 1 (5,0)                                          | 2 (8,3)                                    |
| Haematemesis                                      | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                                      |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen           | 4 (20,0)                                         | 6 (25,0)                                   |
| Bronchitis viral                                  | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                                      |
| COVID-19                                          | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                                      |
| Grippe                                            | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                                      |
| Klebsiella-Bakteriämie                            | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                                      |
| Pneumonie                                         | 0 (0)                                            | 4 (16,7)                                   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen             | 4 (20,0)                                         | 2 (8,3)                                    |
| Elektrolytungleichgewicht                         | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                                      |
| Hypervolaemie                                     | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                                      |
| Hypokaliämie                                      | 1 (5,0)                                          | 1 (4,2)                                    |
| Hypomagnesaemie                                   | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                                      |

Tabelle 14: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie             | Placebo +<br>Hintergrundtherapie |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | N = 20                                           | N = 24                           |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Osteonecrosis of jaw                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen<br>(einschließlich Zysten und Polypen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 (10,0)                                         | 0 (0)                            |
| Adenokarzinom des Magens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Boesartiges Melanom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Metastatic malignant melanoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Boesartige Neubildung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Produkt-assoziierte Probleme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1 (5,0)                                          | 1 (4,2)                          |
| Dislokation eines Medizinprodukts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (5,0)                                          | 1 (4,2)                          |
| Chronische Nierenerkrankung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und<br>Mediastinums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0 (0)                                            | 12 (50,0)                        |
| Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0 (0)                                            | 2 (8,3)                          |
| Pulmonale arterielle Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0 (0)                                            | 9 (37,5)                         |
| Pulmonale Hypertonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0)                                            | 2 (8,3)                          |
| Respiratorische Insuffizienz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0 (0)                                            | 2 (8,3)                          |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Hautulkus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Therapieänderung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 (5,0)                                          | 0 (0)                            |
| Gefäßerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0 (0)                                            | 2 (8,3)                          |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.<br/> b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen<br/> c. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> |                                                  |                                  |

Tabelle 15: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept + Hintergrundtherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie

| Studie<br><br>SOC <sup>a</sup><br>PT <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Sotatercept +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 20   | Placebo +<br>Hintergrundtherapie<br>N = 24 |
| <b>ZENITH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  |                                            |
| <b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0)                                            | 1 (4,2)                                    |
| Untersuchungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0 (0)                                            | 1 (4,2)                                    |
| Elektrokardiogramm QT verlängert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0)                                            | 1 (4,2)                                    |
| <p>a. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen.<br/> b. Gesamtrate einschließlich erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                                                  |                                            |