

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sotatercept gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.02.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) im Vergleich mit Epoprostenol in Kombination mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA: Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5I: Sildenafil, Tadalafil) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PAH mit der Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Funktionsklasse IV.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotatercept

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV	Epoprostenol in Kombination mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und PDE5I (Sildenafil, Tadalafil) ^{b, c}
<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-Funktionsklasse 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"> ▪ In der Leitlinie wird zur Behandlung von Personen mit einer PAH der WHO-Funktionsklasse 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. Sofern Studienteilnehmende eine Kombinationstherapie ohne Epoprostenol erhalten, ist die fehlende Eignung dieser Personen für eine Behandlung mit Epoprostenol im Dossier zur Nutzenbewertung zu dokumentieren und zu diskutieren. ▪ 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-Funktionsklassen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung steht bzw. diese Therapieoptionen bei Bestehen einer entsprechenden Indikation initiiert werden. ▪ Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle Begleitmedikation (Sauerstoffgabe, Diuretika, Antikoagulantien) ermöglicht wird. ▪ Eine Lungentransplantation bzw. Herz-Lungen-Transplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit WHO-Funktionsklasse 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. ▪ 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. <p>ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; PCA: Prostazyklin-Analogon; PDE5I: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>	

Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf Beratungsgespräche am 17.06.2025 und am 01.12.2025. In beiden Beratungsgesprächen wurde durch den G-BA die in Tabelle 2 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (im Folgenden: Epoprostenol + ERA + PDE5I) festgelegt. Der pU folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht, sondern betrachtet stattdessen eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes und unter Auswahl von ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), PDE5I (Sildenafil, Tadalafil), Prostazyklin-Analoga

(PCA: Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol), selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (PRA: Selexipag) und Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC-Stimulatoren: Riociguat) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er gibt ferner an, dass zur adäquaten Abbildung einer eventuell noch möglichen Therapieeskalation von 2 Teilpopulationen mit entsprechend unterschiedlichen Therapieoptionen auszugehen sei.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA führt nicht dazu, dass potenziell relevanten Studien im Zuge der Informationsbeschaffung des pU ausgeschlossen würden. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU die RCT ZENITH zum Vergleich von Sotatercept mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie der PAH als potenziell relevante Studie identifiziert. Der pU zieht die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit WHO-Funktionsklasse IV unabhängig von der Hintergrundtherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept heran. Für die Studie ZENITH ist basierend auf den vorliegenden Informationen zur Hintergrundtherapie unklar, ob eine relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung enthalten ist.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ZENITH

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-Funktionsklasse III oder IV sowie hohem Mortalitätsrisiko.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PAH (WHO-Gruppe 1). Die Patientinnen und Patienten mussten eine symptomatische PAH der WHO-Funktionsklasse III oder IV sowie einen Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL) Lite 2 Risiko-Score von ≥ 9 aufweisen und klinisch stabil sein.

In die Studie wurden insgesamt 173 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Sotatercept oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach REVEAL Lite 2.0 Risiko-Score (9 bis 10 vs. ≥ 11) und PAH-Subtyp (mit assoziierter Bindegewebserkrankung vs. ohne assoziierte Bindegewebserkrankung). Eine WHO-Funktionsklasse IV entsprechend dem für die vorliegende Dossierbewertung relevanten Anwendungsgebiet wiesen insgesamt 44 Patientinnen und Patienten auf (Sotatercept-Arm: n = 20, Placebo-Arm: n = 24).

Die Behandlung mit Sotatercept erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation. Die vorgegebene PAH-Hintergrundtherapie in der Studie ZENITH war eine Zwei- oder Dreifachkombinationstherapie nach prüfärztlicher Entscheidung, bestehend aus mindestens 2 Wirkstoffen verschiedener Wirkstoffklassen unter Auswahl von ERA, PDE5I, sGC-Stimulatoren, PRA und / oder PCA. Dabei mussten die Patientinnen und Patienten die maximale tolerierte Dosis nach prüfärztlichem Urteil bereits seit ≥ 30 Tagen vor dem Screening in stabiler Dosis erhalten und sollten diese während der Studie fortführen, wobei für parenterale Prostazykline eine Dosisanpassung von bis zu 10 % erlaubt war. Eine medikamentöse Behandlung anderer chronischer Erkrankungen als PAH war in stabiler Dosis unabhängig von den eingesetzten Wirkstoffen erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie ZENITH war die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses in einem kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung für ≥ 24 h aufgrund PAH-Verschlechterung, Lungentransplantation oder Tod jeglicher Ursache. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Fehlende Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Dreifachtherapie mit Epoprostenol + ERA + PDE5I festgelegt. Die Vergleichstherapie in der Studie ZENITH ist Placebo bei Fortführung einer bereits bestehenden Zwei- oder Dreifachtherapie mit mindestens 2 Wirkstoffen verschiedener Wirkstoffklassen unter Auswahl von ERA, PDE5I, sGC-Stimulatoren, PCA und PRA. Dies schließt zwar alle in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA benannten Wirkstoffe ein, sieht jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten verbindlich eine Dreifachtherapie mit Epoprostenol + ERA + PDE5I vor, sondern erlaubt auch Zweifachtherapien sowie andere Wirkstoffklassen (sGC-Stimulatoren, PRA und andere PCA als Epoprostenol). Die Vergleichstherapie in der Studie ZENITH ist somit weiter gefasst als die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.

Im Dossier des pU liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten der Studie ZENITH eine Dreifachtherapie mit Epoprostenol (oder einem anderen parenteralen PCA) erhielten. Mindestens 45 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV erhielten keine intravenöse PCA-Therapie und somit kein Epoprostenol. Für einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV ist daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

Gemäß Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Studienteilnehmende, die eine Kombinationstherapie ohne Epoprostenol erhalten, die Nichteignung von

Epoprostenol für diese Personen im Dossier zu dokumentieren und zu diskutieren. Dies ist nicht erfolgt. Aus dem Dossier des pU geht insgesamt nicht hervor, für wie viele Patientinnen und Patienten, die keine Dreifachtherapie mit Epoprostenol (oder einem anderen parenteralen PCA) erhalten haben, diese nicht infrage gekommen wäre.

Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Sotatercept mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sotatercept.

Tabelle 3: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV	Epoprostenol in Kombination mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und PDE5I (Sildenafil, Tadalafil) ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<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-Funktionsklasse 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"> ▪ In der Leitlinie wird zur Behandlung von Personen mit einer PAH der WHO-Funktionsklasse 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. Sofern Studienteilnehmende eine Kombinationstherapie ohne Epoprostenol erhalten, ist die fehlende Eignung dieser Personen für eine Behandlung mit Epoprostenol im Dossier zur Nutzenbewertung zu dokumentieren und zu diskutieren. ▪ 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-Funktionsklassen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung steht bzw. diese Therapieoptionen bei Bestehen einer entsprechenden Indikation initiiert werden. ▪ Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine patientenindividuelle Begleitmedikation (Sauerstoffgabe, Diuretika, Antikoagulantien) ermöglicht wird. ▪ Eine Lungentransplantation bzw. Herz-Lungen-Transplantation kommt für Patientinnen und Patienten mit WHO-Funktionsklasse 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. ▪ 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. <p>ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; PCA: Prostazyklin-Analogon; PDE5I: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.