

Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie, WHO-Funktionsklasse IV)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white, uppercase letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-12

Version: 1.0

Stand: 07.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2233

DOI: 10.60584/A26-12

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie, WHO-Funktionsklasse IV) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.02.2026

Interne Projektnummer

A26-12

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-12>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie, WHO-Funktionsklasse IV); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-12>.

Schlagwörter

Sotatercept, Pulmonale Hypertonie, Nutzenbewertung, NCT04896008

Keywords

Sotatercept, Pulmonary Arterial Hypertension, Benefit Assessment, NCT04896008

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Annalena Dunkel
- Leonie Eilers
- Judith Kratel
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck
- Claudia Selbach
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Sotatercept ist, in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie, für die Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der WHO-Funktionsklasse II, III und IV angezeigt.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit WHO-Funktionsklasse IV. Patientinnen und Patienten mit den WHO-Funktionsklassen II und III waren bereits Gegenstand der Nutzenbewertung A24-96 mit dem zugehörigen Addendum A25-14 [1,2].

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, TOF	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.16
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.22
I 3.2.1 Fehlende Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie... I.23	
I 3.2.2 Weitere Limitationen der vorgelegten Auswertungen der Studie ZENITH..... I.25	
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.28
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.29
I 6 Literatur.....	I.31
I Anhang A Suchstrategien.....	I.33
I Anhang B Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ZENITH	I.34
I Anhang B.1 Charakterisierung der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV	I.34
I Anhang B.2 Charakterisierung der Gesamtpopulation.....	I.36
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.39

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotatercept.....	I.7
Tabelle 3: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sotatercept.....	I.13
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo	I.19
Tabelle 7: Sotatercept – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.29
Tabelle 8: Charakterisierung der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo.....	I.34
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo	I.36

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie ZENITH [8].....	I.21

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
PCA	Prostazyklin-Analagon
PDE5I	Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor
PRA	Prostazyklin-Rezeptor-Agonist
pU	pharmazeutischer Unternehmer
REVEAL	Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
sGC	lösliche Guanylatzyklase
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WU	Wood-Einheiten

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.

I 2 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 4: 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 [4] und am 01.12.2025 [5]. In beiden Beratungsgesprächen wurde durch den G-BA die in Tabelle 4 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 auszugehen sei, für die er unterschiedliche Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet:

- Teilpopulation A: Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV, die noch eine Therapieeskalation erhalten können:
 - Epoprostenol in Kombination mit der Weiterführung der Hintergrundtherapie mit ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) und / oder PDE5I (Sildenafil, Tadalafil) oder einem sGC-Stimulator (Riociguat)
- Teilpopulation B: Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV, die keine Therapieeskalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können:
 - Weiterführung der individualisierten Therapie unter Auswahl folgender Therapien ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), PDE5I (Sildenafil, Tadalafil), PCA (Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol), PRA (Selexipag) und sGC-Stimulator (Riociguat)

Der pU begründet seine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA damit, dass die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung mit Epoprostenol + ERA + PDE5I nur für diejenigen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage komme, die noch eine Therapieeskalation erhalten können. Gemäß pU erhalten Patientinnen und Patienten mit PAH häufig bereits vor Progression in die WHO-Funktionsklasse IV eine patientenindividuelle Therapie unter Ausschöpfung aller Wirkstoffklassen, die in der aktuell gültigen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) [6] genannt werden. Dies entspreche der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren zu Sotatercept bei PAH der WHO-Funktionsklasse II bis III, bei der es sich um eine individualisierte Therapie unter Auswahl von ERA, PDE5I, PCA, selektiven PRA und sGC-Stimulatoren handelt [7]. Der pU nimmt zudem auf die Niederschrift zum Beratungsgespräch und den darin enthaltenen Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) Bezug, wonach die Fortführung von bereits für weniger schwerwiegende PAH-WHO-Funktionsklassen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen bzw. bei Bestehen einer entsprechenden Indikation initiiert werden soll. Des Weiteren führt der pU aus, dass limitierende Faktoren für eine maximal intensivierte PAH-Therapie vor allem Verträglichkeit und Kontraindikationen seien, weshalb nicht alle Patientinnen und Patienten eine Dreifachtherapie erhalten können. Patientinnen und Patienten, die in WHO-Funktionsklasse II und III zulassungskonform von einem PDE5I auf einen sGC-Stimulator umgestellt wurden, werden gemäß pU im Falle einer Progression in die WHO-Funktionsklasse IV nicht zurück auf einen PDE5I umgestellt. Zum Zeitpunkt einer Progression in WHO-Funktionsklasse IV

beinhalte die PAH-Therapie häufig bereits ein parenterales PCA, so dass für entsprechende Patientinnen und Patienten Epoprostenol in der Regel nicht mehr infrage komme, sofern sie es nicht bereits erhalten. Des Weiteren lehnen gemäß pU einige Patientinnen und Patienten aufgrund der komplexen und einschränkenden intravenösen Darreichungsform eine Therapie mit Epoprostenol grundsätzlich ab.

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. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der Studien unabhängig von der Studiendauer berücksichtigt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sotatercept (Stand zum 15.12.2025)
- bibliografische Recherche zu Sotatercept (letzte Suche am 08.01.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sotatercept (letzte Suche am 13.01.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Sotatercept (letzte Suche am 13.01.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Sotatercept (letzte Suche am 25.02.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU die RCT ZENITH [8-13] 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 bei Erwachsenen mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV, die keine Therapieeskalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können, heran. Bezogen auf Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV, die noch eine Therapieeskalation erhalten können, gibt der pU an, keine RCT identifiziert zu haben. Für die Studie ZENITH ist basierend auf den vorliegenden Informationen zur Hintergrundtherapie unklar, ob eine relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung enthalten ist.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sotatercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird zunächst die Studie ZENITH beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Design der Studie ZENITH

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die vom pU zur Nutzenbewertung vorgelegte Studie ZENITH.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ZENITH	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–75 Jahre) mit symptomatischer PAH (WHO-Gruppe I) ^{b, c} mit hohem Mortalitätsrisiko <ul style="list-style-type: none"> ▪ WHO-Funktionsklasse III oder IV ▪ REVEAL Lite 2 Risiko-Score von ≥ 9 ▪ klinisch stabil 	Sotatercept (N = 86) Placebo (N = 87) vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : Sotatercept (n = 20) Placebo (n = 24)	Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung: bis zum Erreichen des primären Endpunkts, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Ärztin / des Arztes, Widerruf der Einwilligung, Loss to Follow-up oder Studienende ^e Nachbeobachtung ^f : 8 Wochen nach der letzten Dosis	53 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 12/2021–02/2025 Datenschnitte: 26.07.2024 (Interimsanalyse) ^g 06.06.2025 (finale Analyse zum Studienende) ^h	primär: Zeit bis Tod, Lungentransplantation oder Hospitalisierung (≥ 24 h) aufgrund PAH-Verschlechterung sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit idiopathischer PAH, hereditärer PAH, Arzneimittel- / Toxin-induzierter PAH, mit Bindegewebserkrankung assoziierter PAH oder PAH assoziiert mit einfachen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts.</p> <p>c. dokumentierte Diagnose der PAH mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung. Bei einer während des Screenings durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchung mussten die folgenden Kriterien erfüllt sein: pulmonaler Gefäßwiderstand ≥ 5 WU und pulmonaler kapillärer Verschlussdruck oder linksventrikulärer enddiastolischen Druck ≤ 15 mmHg.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit WHO-Funktionsklasse IV</p> <p>e. Nach Hospitalisierung (≥ 24 h) aufgrund von PAH-Verschlechterung oder Studienende (je nachdem was früher eintrat) konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme in die Extensionsstudie SOTERIA übertreten und erhielten im Rahmen dieser Studie Sotatercept, wobei ein Übertritt nach Hospitalisierung aufgrund von PAH-Verschlechterung erst ab Amendement 2 des Studienprotokolls vom 29.06.2023 möglich war.</p> <p>f. Diese Nachbeobachtung erfolgte bei Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, eine Lungentransplantation erhielten oder die nicht in die Extensionsstudie SOTERIA wechselten. Davon unabhängig wurden Mortalitätsdaten auch über die letzte Visite hinaus bis zum Datenschnitt erhoben.</p> <p>g. Interimsanalyse, geplant für den Zeitpunkt, zu dem etwa 59 Ereignisse des primären Endpunkts eingetreten waren und eine mediane Beobachtungszeit von mindestens 6 Monaten vorlag.</p> <p>h. Das Studienende (last patient last visit) erfolgte am 18.02.2025. Der finale Datenschnitt mit gleichzeitigem Datenbankschluss erfolgte am 06.06.2025. Mortalitätsdaten wurden bis zum Datenbankschluss erhoben. Zu diesem Datenschnitt wurden gemäß Angaben des pU Sicherheitsdaten an die FDA eingereicht, die allerdings nicht explizit angefordert waren. Eine finale Analyse war ursprünglich geplant für den Zeitpunkt, zu dem etwa 118 Ereignisse des primären Endpunkts eingetreten waren (nach ca. 40 Monaten). Diese präspezifizierte finale Analyse entfiel, da die Studie aufgrund der Ergebnisse der Interimsanalyse durch ein externes Data-Monitoring-Komitee vorzeitig beendet wurde.</p> <p>FDA: U. S. Food and Drug Administration; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation; WU: Wood-Einheiten</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
ZENITH	<p>Sotatercept s. c.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: 0,3 mg/kg Körpergewicht ▪ Zieldosis ab Woche 3: 0,7 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisverzögerungen, -reduktionen auf 0,3 mg/kg oder -abbruch bei Erhöhung des Hb-Werts um > 2 g/dl im Vergleich zum vorherigen Zyklus, niedriger Thrombozytenzahl (< 50.000/mm³) oder aufgrund von unerwünschten Ereignissen (z. B. Teleangiektasie) <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PAH-Hintergrundtherapie^a in stabiler Dosis seit ≥ 30 Tagen vor dem Screening <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamentöse Behandlung chronischer Erkrankungen in stabiler Dosierung^b <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koronararterienbypass-Operation ≤ 6 Monate vor dem Screening 	Placebo s. c. alle 3 Wochen
<p>a. Maximale tolerierte Dosis einer Zwei- oder Dreifachkombinationstherapie nach prüfärztlichem Urteil bestehend aus mindestens 2 Wirkstoffen aus verschiedenen Wirkstoffklassen unter Auswahl von ERA, PDE5I, sGC-Stimulatoren, PCA und / oder PRA. Die PAH-Hintergrundtherapie musste während der Studie stabil gehalten werden, wobei für parenterale Prostazykline eine Dosisanpassung von bis zu 10 % erlaubt war.</p> <p>b. Bei unmittelbarem medizinischem Bedarf konnte die Dosierung angepasst und neue Medikation initiiert werden.</p> <p>ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; Hb: Hämoglobin; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; PCA: Prostazyklin-Analoga; PDE5I: Phosphodiesterase-Typ-5 Inhibitoren; PRA: Prostazyklin-Rezeptor-Antagonisten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; sGC: lösliche Guanylatzyklase</p>		

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 mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung bestätigter PAH (WHO-Gruppe 1) in den Subtypen idiopathische PAH, hereditäre PAH, Arzneimittel- / Toxin-induzierte PAH, mit Bindegewebs-erkrankung assoziierte PAH und mit einfachen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts assoziierte PAH. 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. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen pulmonalen Gefäßwiderstand von ≥ 5 Wood-Einheiten (WU) und einen pulmonalen kapillären Verschlussdruck oder linksventrikulären enddiastolischen Druck von ≤ 15 mmHg gemäß Rechtsherzkatheteruntersuchung während des Screenings aufweisen. Für den Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und

Patienten die maximale tolerierte Dosis einer PAH-Hintergrundtherapie nach prüfärztlichem Urteil seit ≥ 30 Tagen vor dem Screening in stabiler Dosis erhalten und während der Studie fortführen, wobei für parenterale Prostazykline eine Dosisanpassung von bis zu 10 % erlaubt war.

In die Studie wurden insgesamt 173 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Sotatercept (N = 86) oder Placebo (N = 87) zugeteilt; 1 Patientin bzw. 1 Patient des Placebo-Arms wurde irrtümlich randomisiert und umgehend vor Gabe der Studienmedikation von der Studie ausgeschlossen und nicht in den Analysepopulationen berücksichtigt. 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 [14]. 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.

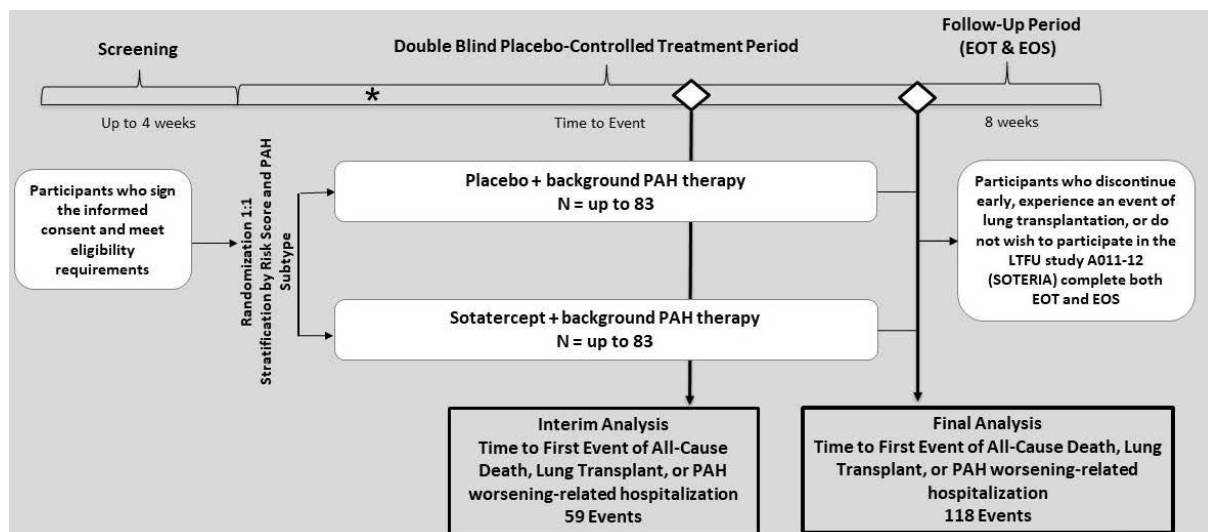
Der primäre Endpunkt der Studie ZENITH war die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses in einem kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung für ≥ 24 h aufgrund PAH-Verschlechterung, Lungentransplantation oder Tod jeglicher Ursache. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität,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

Zur Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ZENITH siehe Tabelle 8 (Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV) sowie Tabelle 9 (Gesamtpopulation) in I Anhang B.

Datenschnitte und Beobachtungsdauer

Für die Studie ZENITH war keine feste Studiendauer vorgesehen, sondern Datenschnitte waren abhängig von der Anzahl aufgetretener Ereignisse im primären Endpunkt geplant (siehe Abbildung 1). Nach Abschluss der doppelblinden placebokontrollierten Behandlungsphase (ab

Amendement 2 des Studienprotokolls vom 29.06.2023 auch nach Hospitalisierung ≥ 24 h aufgrund von PAH-Verschlechterung) konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme in die Extensionsstudie SOTERIA [15] übertreten und in deren Rahmen eine Behandlung mit Sotatercept erhalten. Gemäß Angabe in Modul 4 A waren zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts am 26.07.2024 aus dem Sotatercept-Arm 1 Patientin bzw. 1 Patient und aus dem Placebo-Arm 7 Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie SOTERIA übergetreten; zum 2. Datenschnitt vom 06.06.2025 liegen hierzu keine Angaben vor. Bei Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrachen oder eine Lungentransplantation erhielten und daher nicht in die Extensionsstudie SOTERIA wechseln konnten, sowie bei Patientinnen und Patienten, die aus anderen Gründen nicht in die Extensionsstudie SOTERIA wechselten, erfolgte eine Nachbeobachtung im Rahmen der Studie ZENITH für etwa 8 Wochen nach Behandlungsende, wobei Mortalitätsdaten auch über die letzte Studienvisite hinaus bis zum Datenschnitt erhoben wurden.



EOT: end of treatment; EOS: end of study; LTFU: long-term follow-up; PAH: pulmonary arterial hypertension.
* Assessments will be collected at the 6-month visit (Visit 9) for secondary endpoint analysis.

Abbildung 1: Design der Studie ZENITH [8]

Für die Studie ZENITH liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt am 26.07.2024 (präspezifizierte Interimsanalyse, geplant für den Zeitpunkt, zu dem etwa 59 Ereignisse des primären Endpunkts eingetreten waren und eine mediane Beobachtungszeit von mindestens 6 Monaten vorlag)
- 2. Datenschnitt am 06.06.2025 (nicht präspezifizierte finale Analyse zum Studienende; die letzte Visite erfolgte am 18.02.2025, der finale Datenschnitt mit gleichzeitigem Datenbankschluss am 06.06.2025)

Eine finale Analyse war ursprünglich geplant für den Zeitpunkt, zu dem etwa 118 Ereignisse des primären Endpunkts eingetreten waren (nach ca. 40 Monaten). Diese präspezifizierte finale Analyse entfiel, da die Studie aufgrund der Ergebnisse der Interimsanalyse durch ein externes Data-Monitoring-Komitee vorzeitig beendet wurde. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ZENITH in der Gesamtpopulation 10,6 Monate im Sotatercept-Arm und 7,1 Monate im Placeboarm, wobei im Sotatercept-Arm bei 20,9 % und im Placeboarm bei 40,7 % der Patientinnen und Patienten die Beobachtungsdauer weniger als 6 Monate betrug. Die durchgeführte finale Analyse zum Studienende erfolgte gemäß pU, um Sicherheitsdaten bei der U. S. Food and Drug Administration (FDA) einzureichen, jedoch seien diese nicht explizit angefordert worden. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ZENITH in der Gesamtpopulation 14,6 Monate im Sotatercept-Arm und 8,9 Monate im Placeboarm, wobei im Sotatercept-Arm bei 8,1 % und im Placeboarm bei 29,1 % der Patientinnen und Patienten die Beobachtungsdauer weniger als 6 Monate betrug. Für die Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV gibt der pU in Modul 4 A an, dass die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben und den primären Studienendpunkt im Interventionsarm 54 Wochen (12,4 Monate) und im Kontrollarm 32 Wochen (7,4 Monate) betrug. Er gibt dabei nicht an, auf welchen Datenschnitt er sich bezieht und wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 6 Monaten ist.

In Modul 4 A liegen diskrepante Angaben zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vor. Insbesondere ist in den Tabellen zum 2. Datenschnitt (in Modul 4 A Anhang 4-G) in den Überschriften das Datum 18.02.2025 als Database Cut-off genannt und in denselben Tabellen wird in der Fußnote „Database Cutoff Date: 06JUN2025“ angegeben. Bei dem 18.02.2025 handelt es sich um den Zeitpunkt der letzten Visite, während gemäß Studienbericht der 2. Datenschnitt mit gleichzeitigem finalem Datenbankschluss am 06.06.2025 erfolgte. Mortalitätsdaten wurden in der Studie ZENITH über die letzte Visite hinaus bis zum Datenschnitt erhoben, sodass nach dem 18.02.2025 noch Daten hinzukommen konnten.

Der pU zieht in seinem Dossier Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 26.07.2024 (Interimsanalyse) heran und stellt Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 06.06.2025 (finale Analyse zum Studienende) ergänzend dar.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

In der vorliegenden Situation mit einem hohen Mortalitätsrisiko kann davon ausgegangen werden, dass patientenrelevante Ereignisse auch über einen kürzeren Beobachtungszeitraum als 24 Wochen bereits sinnvoll erfasst werden können. Trotz des ereignisgesteuerten Designs und der daraus resultierenden Beobachtungsdauer von weniger als 24 Wochen für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten ist die RCT ZENITH daher potenziell relevant für die Nutzenbewertung. Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie ZENITH sind

jedoch aufgrund von fehlenden Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

I 3.2.1 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.

Fast alle Patientinnen und Patienten in der Studie ZENITH wiesen ein intermediär-hohes oder hohes Mortalitätsrisiko gemäß COMPERA 2.0 4-Strata Risiko-Score auf (siehe Tabelle 9 in I Anhang B). Gemäß ESC/ERS-Leitlinie soll bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die unter einer Zweifachtherapie mit ERA + PDE5I ein intermediär-hohes oder hohes Mortalitätsrisiko aufweisen und bei denen keine kardiopulmonalen Komorbiditäten vorliegen, eine zusätzliche parenterale PCA-Therapie (d. h. eine Dreifachtherapie aus parenteralem PCA + ERA + PDE5I) und die Evaluation bezüglich einer Lungentransplantation erwogen werden [6]. Die einfache Fortführung einer Zweifachtherapie bzw. einer Therapie ohne parenterales PCA entspricht daher für diese Patientinnen und Patienten nicht der Empfehlung der Leitlinie.

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. In der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV erhielten etwa 70 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Dreifachtherapie und etwa 55 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen erhielten eine intravenöse PCA-Therapie, was potenziell Epoprostenol einschließt (siehe Tabelle 8 in I Anhang B). Jedoch liegen keine Angaben zu den jeweils eingesetzten Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen vor. 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. Im Prüfbogen wurden Gründe für den Nichteinsatz einer Dreifachtherapie (unabhängig von den eingesetzten Wirkstoffen) abgefragt. Angegeben werden konnten Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit, mangelnde Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit oder Ablehnung durch die Patientin bzw. den Patienten. Die Ergebnisse dieser Abfrage sind jedoch im Dossier des pU nicht angegeben, weder für die Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV noch für die Gesamtpopulation. Es liegen im Dossier keine Angaben dazu vor, dass Gründe für den Nichteinsatz von Epoprostenol oder einer parenteralen PCA-Therapie im Allgemeinen erfasst oder dokumentiert wurden. Für die Gesamtpopulation liegen Angaben zu kardiopulmonalen Komorbiditäten vor, die Hinweise auf mögliche Gründe für den Nichteinsatz von Epoprostenol geben können (siehe Tabelle 9 in I Anhang B.2). Entsprechende Angaben liegen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit WHO-Funktionsklasse IV nicht vor. 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.

Unabhängig davon ist bezüglich des Hinweises des G-BA zur Ermöglichung einer patientenindividuellen Begleitmedikation (Sauerstoffgabe, Diuretika, Antikoagulantien) anzumerken, dass jegliche Begleitmedikation zu chronischen Erkrankungen, inklusive PAH, während der Studie stabil gehalten werden sollte. Lediglich bei unmittelbarem medizinischem Bedarf konnte die Dosierung angepasst und neue Medikation initiiert werden. Die Prüfarztin bzw. der Prüfarzt sollte mit dem Medical Monitor Rücksprache halten, was unter eine stabile Dosierung oder eine chronische Erkrankung fällt. Somit war eine patientenindividuelle Begleitmedikation möglich, aber ggf. durch diese Vorgabe erschwert. Bezüglich des Hinweises des G-BA zu nicht medikamentösen Maßnahmen als Teil der Hintergrundtherapie in beiden Studienarmen ist anzumerken, dass im Rahmen der Studie keine nicht medikamentösen Maßnahmen angeboten wurden. In der Studie ZENITH wurde die Teilnahme an einem Übungsprogramm zur kardiopulmonalen Rehabilitation sowie die Gründe für eine mögliche Nichtteilnahme erhoben. Jedoch liegen im Dossier keine entsprechenden Angaben für die Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV vor. In der Gesamtpopulation wurde lediglich bei 6 Patientinnen und Patienten im Sotatercept-Arm (7 %) und 5 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (6 %) ein Übungsprogramm zur kardiopulmonalen Rehabilitation durchgeführt. Für 48 (56 %) vs. 54 (63 %) der Patientinnen und Patienten wurde ein solches Übungsprogramm gemäß prüfärztlicher Einschätzung nicht empfohlen. Bei 21 (24 %) vs. 24 (28 %) der Patientinnen und Patienten war hingegen als Grund für die Nichtteilnahme keine Erstattungsfähigkeit oder keine lokale Verfügbarkeit angegeben.

Zusammenfassend entspricht sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit WHO-Funktionsklasse IV bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten die Therapie im Vergleichsarm der Studie ZENITH nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Sotatercept mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

I 3.2.2 Weitere Limitationen der vorgelegten Auswertungen der Studie ZENITH

Über die in Abschnitt I 3.2.1 beschriebenen fehlenden Angaben bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinaus liegen weitere Limitationen der vorgelegten Auswertungen vor, die im Folgenden beschrieben werden.

Unklare Relevanz des Datenschnitts zum Studienende

Wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben, erfolgte ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt zum Ende der Studie ZENITH. Die Auswertungen zu diesem Datenschnitt (finale Analyse zum Studienende) sind trotz der fehlenden Präspezifikation potenziell für die Nutzenbewertung geeignet, da der Datenschnitt zum Studienende und somit zu einem nicht arbiträren Zeitpunkt erfolgte. Der pU hat nicht dargelegt, dass durch diesen Datenschnitt kein relevanter Informationsgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) erfolgt, dessen Ergebnisse er in seinem Dossier zur Nutzenbewertung heranzieht. Ergebnisse der finalen Analyse liegen nicht in der gleichen Vollständigkeit vor wie die Ergebnisse der Interimsanalyse. Insbesondere fehlen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben (inklusive Todesfälle nach Lungentransplantation und nach Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA), sowohl für die Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV als auch für die Gesamtpopulation, sowie Subgruppenanalysen zu allen vorgelegten Endpunkten und Rücklaufquoten der verwendeten Fragebogen.

Unsicherheiten hinsichtlich der Auswertungen zum Gesamtüberleben

Sensitivitätsanalysen und Übertritte in die Extensionsstudie SOTERIA

Das Gesamtüberleben war in der Studie ZENITH definiert als Tod jeglicher Ursache bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts. In den Studienunterlagen werden verschiedene Analysen zum Gesamtüberleben vorgelegt:

- Hauptanalyse (in M 4A als Sensitivitätsanalyse vorgelegt): Tod jeglicher Ursache bis zum Datenschnitt mit Ausnahme von Ereignissen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind.
- Sensitivitätsanalyse (in M 4A als primäre Analyse vorgelegt): Tod jeglicher Ursache bis zum Datenschnitt einschließlich Ereignissen, die nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA aufgetreten sind.

Die Hauptanalyse, die Ereignisse nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA ausschließt, war präspezifiziert. Nach dem ersten Datenschnitt am 26.07.2024 wurde mit Version 2 des statistischen Analyseplans am 30.09.2024 die oben beschriebene Sensitivitätsanalyse definiert, die Ereignisse nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA einschließt. Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, legt der pU für den 2. Datenschnitt der Studie ZENITH keine Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse vor, obwohl er diese für den 1. Datenschnitt in Modul 4 A als primäre Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Der pU begründet dies damit, dass die Ergebnisse des 2. Datenschnitts nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, da dieser nicht präspezifiziert war.

Auswertungen des Gesamtüberlebens einschließlich aller Todesfälle (auch nach interkurrenten Ereignissen wie einer Lungentransplantation oder Hospitalisierung) werden bevorzugt. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt Todesfälle nach Lungentransplantation sowie nach Hospitalisierung, wobei zu beachten ist, dass mit dem Übertritt von Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der Studie ZENITH in die Extensionsstudie SOTERIA ein Behandlungswechsel von Placebo zu Sotatercept erfolgte. Zur Interpretation der Sensitivitätsanalyse ist es erforderlich, den Patientenfluss im Detail nachzuvollziehen. In Modul 4 A ist lediglich angegeben, dass zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 1 Patientin bzw. 1 Patient des Sotatercept-Arms und 7 Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms aus der Teilpopulation der Studie ZENITH mit WHO-Funktionsklasse IV in die Extensionsstudie SOTERIA übergetreten waren. Für den 2. Datenschnitt liegt eine entsprechende Angabe weder für die Teilpopulation der Studie ZENITH mit WHO-Funktionsklasse IV noch für die Gesamtpopulation vor. Aus den Angaben zu den Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben in Modul 4 A geht nicht hervor, ob diese die Nachbeobachtung im Rahmen von SOTERIA berücksichtigen. Anders als zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts, zu dem Übertritte in SOTERIA nur nach Hospitalisierung ≥ 24 Stunden infolge PAH-Verschlechterung möglich waren, sind zum 2. Datenschnitt Angaben zum Grund für den Übertritt erforderlich, da mit Beendigung der Studie durch den Sponsor ein nicht informativer Grund für einen Übertritt hinzukommt.

Betrachtung der Gesamtpopulation

Der pU legt für das Gesamtüberleben in Modul 4 A Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (d. h. inklusive Todesfälle nach Lungentransplantation oder Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA) für die Gesamtpopulation der Studie ZENITH zum 1. Datenschnitt vor und leitet anhand dieser Ergebnisse durch Übertragung auf die Population der Patientinnen und Patienten mit WHO-Funktionsklasse IV einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Er begründet dieses Vorgehen damit, dass in der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV lediglich zu wenige Patientinnen und Patienten betrachtet werden, um einen statistisch signifikanten Effekt zeigen zu können. Für die Gesamtpopulation legt er keine

der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Angaben zu Übertritten in die Extensionsstudie SOTERIA vor. Auch die Beobachtungsdauer dieser Auswertung ist unklar. Bezogen auf die vom pU für das Gesamtüberleben herangezogenen Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie ZENITH ist zusätzlich anzumerken, dass im Dossier des pU keine Angaben oder Auswertungen dazu vorliegen, inwiefern die WHO-Funktionsklasse (III vs. IV) in Bezug auf den vorliegenden Vergleich ein relevanter Effektmodifikator für das Gesamtüberleben ist. Der pU begründet die Übertragung der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV lediglich damit, dass das Mortalitätsrisiko schwerer erkrankter Patientinnen und Patienten in WHO-Funktionsklasse III mit dem Mortalitätsrisiko der Patientinnen und Patienten in WHO-Funktionsklasse IV vergleichbar sei.

Unsicherheiten und fehlende Angaben hinsichtlich Subgruppenauswertungen

Für das Merkmal Region gibt der pU in Modul 4 A zwar an, dass es präspezifiziert sei. Es liegen jedoch keine entsprechenden Angaben im Studienprotokoll oder statistischen Analyseplan vor. In Modul 4 A führt der pU somit post hoc Subgruppenanalysen anhand der Regionen WHO-Stratum A und Rest der Welt durch, wobei letztere Region ausschließlich Mexiko umfasst und so wenige Patientinnen und Patienten (1 Patientin oder 1 Patient im Sotatercept-Arm und 2 Patientinnen und Patienten im Placeboarm) einschließt, dass Auswertungen für das Merkmal Region nicht berechenbar sind. Die Einteilung der Regionen in WHO-Stratum A und Rest der Welt nimmt der pU in Modul 4 A auch bei der Darstellung der Patientencharakteristika vor. Davon abweichend wird bei den Patientencharakteristika im Studienbericht zwischen den Regionen Europa (51 % der Gesamtpopulation), Nordamerika (47 %) und Asien/Pazifik (2 %) unterschieden. Bei vergleichbarer regionaler Verteilung in der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV wären Subgruppenanalysen für das Merkmal Region potenziell berechenbar. Der pU begründet nicht, warum er in Modul 4 A eine vom Studienbericht abweichende Einteilung der Regionen vornimmt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.

Davon unabhängig liegen in Modul 4 A nicht für alle vorgelegten Operationalisierungen der dargestellten Endpunkte auch Subgruppenanalysen vor, auch wenn diese potenziell berechenbar wären. Insbesondere fehlen Subgruppenanalysen für die vom pU herangezogenen Auswertungen des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation, für mehrere Operationalisierungen des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) in der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV sowie für alle Endpunkte zum 2. Datenschnitt.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sotatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sotatercept im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: 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>		

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 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); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-96>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotatercept (pulmonale arterielle Hypertonie); Addendum zum Projekt A24-96 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-14>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-098. Sotatercept zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patient:innen mit WHO-FK IV [unveröffentlicht]. 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-262. Sotatercept zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patient:innen mit WHO-FK IV [unveröffentlicht]. 2025.
6. 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>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sotatercept (Pulmonale arterielle Hypertonie) [online]. 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11277/2025-03-06_AM-RL-XII-XIIa_Sotatercept_D-1104_TrG.pdf.
8. 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.

9. 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.
10. 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>.
11. 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.
12. 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>.
13. 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>.
14. MSD Sharp & Dohme. Winrevair 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 01.2026 [Zugriff: 17.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Acceleron Pharma. A Long-term Follow-up Study of Sotatercept for PAH Treatment (MK-7962-004/A011-12) (SOTERIA) [online]. 2024 [Zugriff: 21.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796337>.

I Anhang A Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

Studienregister

Suche zu Sotatercept

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(sotatercept OR ace-011 OR MK-7962)[other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
sotatercept* OR ace-011 OR "ace 011" OR ace011 OR MK-7962 OR "MK 7962" OR MK7962

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
sotatercept, ace-011, ace011, MK-7962, MK7962 [contain any of these terms]

I Anhang B Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ZENITH**I Anhang B.1 Charakterisierung der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV**

Tabelle 8: Charakterisierung der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Sotatercept	Placebo
Charakteristikum	N = 20	N = 24
Kategorie		
Studie ZENITH		
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (16)	53 (15)
Geschlecht [w / m], %	75 / 25	88 / 13
Region gemäß Modul 4 A ^a , n (%)		
WHO-Stratum A ^b	19 (95)	22 (92)
Rest der Welt ^c	1 (5)	2 (8)
Region gemäß Studienbericht		
Europa	k. A. ^d	k. A. ^d
Nordamerika	k. A. ^d	k. A. ^d
Asien/Pazifik	k. A. ^d	k. A. ^d
Art der pulmonalen arterielle Hypertonie, n (%)		
Arzneimittel- oder Toxin-induzierte PAH	0 (0)	2 (8)
hereditäre PAH	1 (5)	2 (8)
idiopathische PAH	12 (60)	14 (58)
PAH im Zusammenhang mit Bindegewebserkrankungen	4 (20)	6 (25)
PAH im Zusammenhang mit (einfachen) angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts	3 (15)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose [Jahre], MW (SD)	k. A. ^d	k. A. ^d
Hohes oder intermediär-hohes Risiko gemäß COMPERA 2.0 4-Strata Risiko-Score (zum Screening-Zeitpunkt)	k. A.	k. A.
REVEAL Lite 2.0 Risiko-Score (zum Screening-Zeitpunkt), n (%)		
9 bis 10	8 (40)	15 (63)
≥ 11	12 (60)	9 (38)
WHO-Funktionsklasse, n (%)		
III	0	0
IV	20 (100)	24 (100)
Gehstrecke im 6MWT zu Studienbeginn [Meter]		
Median [Q1; Q3]	166,5 [120,8; 313,3]	224,3 [160,0; 311,3]
NT-proBNP (pg/ml)		
Median [Q1; Q3]	2555 [1009; 7461]	1291 [623; 2980]
kardiopulmonale Komorbiditäten		
Adipositas	k. A. ^d	k. A. ^d
Bluthochdruck	k. A. ^d	k. A. ^d

Tabelle 8: Charakterisierung der Teilpopulation mit WHO-Funktionsklasse IV sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sotatercept N = 20	Placebo N = 24
Diabetes mellitus	k. A. ^d	k. A. ^d
koronare Herzerkrankung	k. A. ^d	k. A. ^d
Art der PAH-Hintergrundtherapie, n (%)		
Zweifachtherapie	6 (30)	7 (29)
Dreifachtherapie	14 (70)	17 (71)
Gründe für den Nichteinsatz einer Dreifachtherapie	k. A. ^e	k. A. ^e
Intravenöse Prostazyklin-Therapie, n (%)	11 (55)	13 (54)
Therapie mit Epoprostenol	k. A. ^d	k. A. ^d
Übungsprogramm zur kardiopulmonalen Rehabilitation, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
Therapieabbruch, n (%) ^f	3 (15,0)	3 (13)
Studienabbruch, n (%) ^g	3 (15,0)	3 (13)
<p>a. Die Unterteilung der Regionen in WHO-Stratum A und Rest der Welt erfolgte post hoc in Modul 4 A. Im Studienbericht erfolgte eine Unterteilung der Gesamtpopulation in die Regionen Nordamerika (47 %), Europa (51 %) und Asien/Pazifik (2 %). Insgesamt wurden 27 % der Gesamtpopulation in Deutschland eingeschlossen. Für die relevante Teilpopulation liegen hierzu keine Angaben vor.</p> <p>b. Die Region WHO-Stratum A umfasst, bezogen auf die Studie ZENITH, die Länder Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich und USA.</p> <p>c. Die Region Rest der Welt umfasst, bezogen auf die Studie ZENITH, ausschließlich Mexiko.</p> <p>d. Es liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor; für Angaben zur Gesamtpopulation siehe Tabelle 9.</p> <p>e. Gründe für den Nichteinsatz einer Dreifachkombinationstherapie (unabhängig von den eingesetzten Wirkstoffen) wurden gemäß Prüfbogen abgefragt, darunter Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit, mangelnde Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit oder Ablehnung durch die Patientin bzw. den Patienten. Die Ergebnisse dieser Abfrage sind jedoch im Dossier nicht angegeben.</p> <p>f. Diese Angaben beziehen sich auf den 1. Datenschnitt (Interimsanalyse vom 26.07.2024). Alle randomisierten Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation haben die Therapie begonnen. Die Angaben zum Therapieabbruch umfassen auch Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 1 vs. Kontrollarm: 2). Neben den in der Tabelle aufgeführten Therapieabbrüchen haben zudem 2 vs. 10 Patientinnen und Patienten die Behandlung im Rahmen der Studie protokollgemäß beendet, weil bei ihnen eine Lungentransplantation durchgeführt wurde oder eine Hospitalisierung für ≥ 24 h aufgrund PAH-Verschlechterung eingetreten ist.</p> <p>g. Diese Angaben beziehen sich auf den 1. Datenschnitt (Interimsanalyse vom 26.07.2024). Die Angaben zum Studienabbruch umfassen auch Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 1 vs. Kontrollarm: 2). Neben den in der Tabelle aufgeführten Studienabbrüchen haben zudem 2 vs. 9 Patientinnen und Patienten die Studie protokollgemäß beendet, weil bei ihnen eine Lungentransplantation durchgeführt wurde oder eine Hospitalisierung für ≥ 24 h aufgrund PAH-Verschlechterung eingetreten ist. Von diesen sind 1 vs. 7 Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie SOTERIA übergetreten.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; COMPERA: Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management; SD: Standardabweichung; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

I Anhang B.2 Charakterisierung der Gesamtpopulation

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sotatercept N = 86	Placebo N = 86
Studie ZENITH		
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (14)	54 (14)
Geschlecht [w / m], %	71 / 29	83 / 17
Region gemäß Modul 4 A ^a , n (%)		
WHO-Stratum A ^b	84 (98)	80 (93)
Rest der Welt ^c	2 (2)	6 (7)
Region gemäß Studienbericht		
Europa ^d	47 (55)	40 (47)
Nordamerika	36 (42)	45 (52)
Asien/Pazifik	3 (3)	1 (1)
Art der pulmonalen arterielle Hypertonie, n (%)		
Arzneimittel- oder Toxin-induzierte PAH	6 (7)	5 (6)
hereditäre PAH	11 (13)	7 (8)
idiopathische PAH	42 (49)	44 (51)
PAH im Zusammenhang mit Bindegewebserkrankungen	22 (26)	26 (30)
PAH im Zusammenhang mit (einfachen) angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts	5 (6)	4 (5)
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose [Jahre], MW (SD)	7,2 (5,6)	8,2 (6,7)
Hohes oder intermediär-hohes Risiko gemäß COMPERA 2.0 4-Strata Risiko-Score (zum Screening-Zeitpunkt)	80 (93 ^e)	83 (97 ^e)
REVEAL Lite 2.0 Risiko-Score (zum Screening-Zeitpunkt), n (%)		
< 9	1 (1)	3 (3)
9 bis 10	59 (69)	57 (66)
≥ 11	26 (30)	26 (30)
WHO-Funktionsklasse, n (%)		
III	66 (77)	62 (72)
IV	20 (23)	24 (28)
Gehstrecke im 6MWT zu Studienbeginn [Meter]		
Median [Q1; Q3]	292,6 [182,4; 343,0]	282,5 [191,0; 350,0]
NT-proBNP (pg/ml)		
Median [Q1; Q3]	1969 [1276; 3982]	2124 [1113; 3799]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Sotatercept N = 86	Placebo N = 86
kardiopulmonale Komorbiditäten		
Adipositas	7 (8)	8 (9)
Bluthochdruck	24 (28)	18 (21)
Diabetes mellitus	10 (12) ^f	10 (12) ^f
koronare Herzerkrankung	5 (6)	6 (7)
Art der PAH-Hintergrundtherapie, n (%)		
Zweifachtherapie	21 (24)	27 (31)
Dreifachtherapie	65 (76)	59 (69)
Gründe für den Nichteinsatz einer Dreifachtherapie ^g	k. A.	k. A.
Intravenöse Prostazyklin-Therapie, n (%)	53 (62)	49 (57)
Therapie mit Epoprostenol		
Epoprostenol als PAH-Begleitmedikation	7 (8)	15 (17)
Epoprostenol-Natrium als PAH-Begleitmedikation	8 (9)	5 (6)
Übungsprogramm zur kardiopulmonalen Rehabilitation, n (%)	6 (7) ^h	5 (6) ^h
Therapieabbruch, n (%) ⁱ	12 (14)	19 (22)
Studienabbruch, n (%) ^j	12 (14)	18 (21)
<p>a. Die Unterteilung der Regionen in WHO-Stratum A und Rest der Welt erfolgte post hoc in Modul 4 A. Im Studienbericht erfolgte eine Unterteilung der Gesamtpopulation in die Regionen Nordamerika (47 %), Europa (51 %) und Asien/Pazifik (2 %). Insgesamt wurden 27 % der Gesamtpopulation in Deutschland eingeschlossen.</p> <p>b. Die Region WHO-Stratum A umfasst, bezogen auf die Studie ZENITH, die Länder Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich und USA.</p> <p>c. Die Region Rest der Welt umfasst, bezogen auf die Studie ZENITH, ausschließlich Mexiko.</p> <p>d. Darin enthalten sind 46 Patientinnen und Patienten (27 % der Gesamtpopulation), die in Deutschland randomisiert wurden.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Die Angaben beziehen sich auf Typ 2 Diabetes mellitus. Darüber hinaus liegen im Studienbericht folgende Angaben vor: Diabetes mellitus 4 (5 %) vs. 1 (1 %), Typ 1 Diabetes mellitus 0 (0 %) vs. 2 (2 %). Aus den vorliegenden Angaben geht nicht hervor, bei vielen Patientinnen und Patienten ein Diabetes mellitus unabhängig vom Typ vorliegt.</p> <p>g. Gründe für den Nichteinsatz einer Dreifachkombinationstherapie (unabhängig von den eingesetzten Wirkstoffen) wurden gemäß Prüfbogen abgefragt, darunter Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit, mangelnde Verfügbarkeit oder Erstattungsfähigkeit oder Ablehnung durch die Patientin bzw. den Patienten. Die Ergebnisse dieser Abfrage sind jedoch im Dossier nicht angegeben.</p> <p>h. Für 48 (56 %) vs. 54 (63 %) der Patientinnen und Patienten wurde ein Übungsprogramm zur kardiopulmonalen Rehabilitation gemäß prüfärztlicher Einschätzung nicht empfohlen. Bei 21 (24 %) vs. 24 (28 %) der Patientinnen und Patienten kann hingegen davon ausgegangen werden, dass ein solches Übungsprogramm zwar empfohlen gewesen wäre, aufgrund mangelnder Erstattungsfähigkeit oder lokaler Verfügbarkeit jedoch nicht durchgeführt wurde.</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Sotatercept vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Sotatercept	Placebo
Charakteristikum	N = 86	N = 86
Kategorie		
i. Diese Angaben beziehen sich auf den 1. Datenschnitt (Interimsanalyse vom 26.07.2024). Alle randomisierten Patientinnen und Patienten der Studienpopulation haben die Therapie begonnen. Die Angaben zum Therapieabbruch umfassen auch Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 5 vs. Kontrollarm: 10). Neben den in der Tabelle aufgeführten Therapieabbrüchen haben zudem 6 vs. 33 Patientinnen und Patienten die Behandlung im Rahmen der Studie protokollgemäß beendet, weil bei ihnen eine Lungentransplantation durchgeführt wurde oder eine Hospitalisierung für ≥ 24 h aufgrund PAH-Verschlechterung eingetreten ist.		
j. Diese Angaben beziehen sich auf den 1. Datenschnitt (Interimsanalyse vom 26.07.2024). Die Angaben zum Studienabbruch umfassen auch Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 5 vs. Kontrollarm: 10). Neben den in der Tabelle aufgeführten Studienabbrüchen haben zudem 4 vs. 30 Patientinnen und Patienten die Studie protokollgemäß beendet, weil bei ihnen eine Lungentransplantation durchgeführt wurde oder eine Hospitalisierung für ≥ 24 h aufgrund PAH-Verschlechterung eingetreten ist. Nähere Angaben zu den Gründen für das Beenden der Studie ZENITH, zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Übertritt in die Extensionsstudie SOTERIA oder zum Grund dieses Übertritts liegen für die Gesamtpopulation nicht vor.		
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; COMPERA: Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management; SD: Standardabweichung; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

Anforderung an die Infrastruktur

Keine

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Empfohlene Initialdosis

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

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

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

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

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

Empfohlene Zieldosis

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

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

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

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

Dosisanpassungen aufgrund eines Hämoglobinanstiegs oder eines Abfalls der Thrombozytenzahl

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

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

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

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

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

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

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

Versäumte Dosis

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

Ältere Menschen

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

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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

Leberfunktionsbeeinträchtigung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Winrevair ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

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

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

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation

Auswahl des passenden Produktsets

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

Anleitungen zur Rekonstitution und Anwendung

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

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

Rekonstitution

- *Entnehmen Sie das Set aus dem Kühlschrank und warten Sie 15 Minuten, damit die Fertigspritze(n) und das Arzneimittel vor der Zubereitung Raumtemperatur annehmen können.*
- *Überprüfen Sie die Durchstechflasche, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel das Verfalldatum nicht überschritten hat. Das Pulver sollte weiß bis cremefarben sein und kann in Form eines unversehrten Pulverkuchens oder in Bruchstücken vorliegen.*
- *Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche mit dem Pulver und wischen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab.*
- *Setzen Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf die Durchstechflasche.*
- *Untersuchen Sie die Fertigspritze visuell auf Schäden oder Unversehrtheit. Überprüfen Sie visuell das sterile Wasser in der Fertigspritze, um sicherzustellen, dass keine sichtbaren Partikel vorhanden sind.*
- *Brechen Sie die Schutzkappe der Fertigspritze ab und verbinden Sie die Spritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter.*
- *Injizieren Sie das gesamte sterile Wasser aus der verbundenen Fertigspritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver.*
 - o *Die mit der 45-mg-Durchstechflasche gelieferte Fertigspritze enthält 1,0 ml steriles Wasser.*
 - o *Die mit der 60-mg-Durchstechflasche gelieferte Fertigspritze enthält 1,3 ml steriles Wasser.*
- *Nach der Rekonstitution kann die 45-mg-Durchstechflasche höchstens eine Dosis von 0,9 ml des Arzneimittels liefern und die 60-mg-Durchstechflasche höchstens eine Dosis von 1,2 ml des Arzneimittels liefern. Die Endkonzentration nach der Rekonstitution ist 50 mg/ml.*
- *Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Arzneimittel zu rekonstituieren. Bitte nicht schütteln oder kräftig bewegen.*

- *Lassen Sie die Durchstechflasche bis zu 3 Minuten stehen, damit sich mögliche Luftblasen auflösen.*
- *Überprüfen Sie visuell die rekonstituierte Lösung. Bei ausreichender Auflösung sollte die rekonstituierte Lösung klar bis opaleszierend und farblos bis leicht bräunlich-gelb sein und keine Klumpen oder Pulver aufweisen.*
- *Schrauben Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab und entsorgen Sie die entleerte Spritze.*
- *Wenn ein Set mit 2 Durchstechflaschen verschrieben wurde, wiederholen Sie die Schritte aus diesem Abschnitt zur Vorbereitung der zweiten Durchstechflasche.*
- *Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung so schnell wie möglich, jedoch nicht später als 4 Stunden nach der Rekonstitution.*

Vorbereitung der Dosierspritze

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

Anwendung

Winrevair ist als subkutane Einzelinjektion anzuwenden.

- *Wählen Sie die Injektionsstelle am Bauch (mindestens 5 cm vom Nabel entfernt), Oberschenkel oder Oberarm und wischen Sie sie mit einem Alkoholtupfer ab. Wählen Sie für jede Injektion eine neue Stelle aus, die nicht vernarbt, empfindlich oder verletzt ist.*

o Bei der Anwendung durch den Patienten oder die Pflegekraft sind diese dahingehend zu instruieren, nur den Bauch oder den Oberschenkel als Einstichstelle zu verwenden (siehe „Gebrauchsanweisungsbroschüre“).

- *Führen Sie eine subkutane Injektion durch.*
- *Entsorgen Sie die entleerte Spritze. Verwenden Sie die Spritze nicht erneut.*

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

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

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

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

Rückverfolgbarkeit

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

Erythrozytose

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

Erythrozytose entwickelt, sollte der Arzt eine Neubewertung der Anwendungstechnik des Patienten oder der Pflegekraft in Betracht ziehen.

Schwere Thrombozytopenie

Bei einigen Patienten, die Sotatercept anwendeten, wurde eine verringerte Thrombozytenzahl, einschließlich schwerer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 50 x 10⁹/l), beobachtet. Bei Patienten, die zusätzlich eine Prostazyklin-Infusion erhielten, wurde häufiger über Thrombozytopenie berichtet (21,5 % bis 24,5 %) als bei Patienten, die keine Prostazyklin-Infusion erhielten (0,0 % bis 3,1 %) (siehe Abschnitt 4.8). Eine schwere Thrombozytopenie kann das Risiko von Blutungsereignissen erhöhen. Die Thrombozytenzahl ist vor jeder der ersten 5 Dosen oder länger, wenn die Werte instabil sind, und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwerwiegende Blutungen

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

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

Einschränkung der klinischen Daten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

b) Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen gemäß Abschnitt 4.6 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation:

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

Überdosierung

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.16
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.19
II 4 Literatur	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.16

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COMPERA	Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FK	Funktionsklasse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er im Rahmen seiner Herleitung in Abschnitt II 1.3 korrekt gemäß der Fachinformation von Sotatercept [1]. Der funktionelle Schweregrad der PAH wird nach Maßgabe der World Health Organization (WHO) in 4 Funktionsklassen (FK) eingeteilt. Gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet ist Sotatercept, in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH, für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der WHO-FK IV angezeigt.

Der pU geht abweichend vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) von 2 Teilpopulationen aus. Diese werden nicht kommentiert.

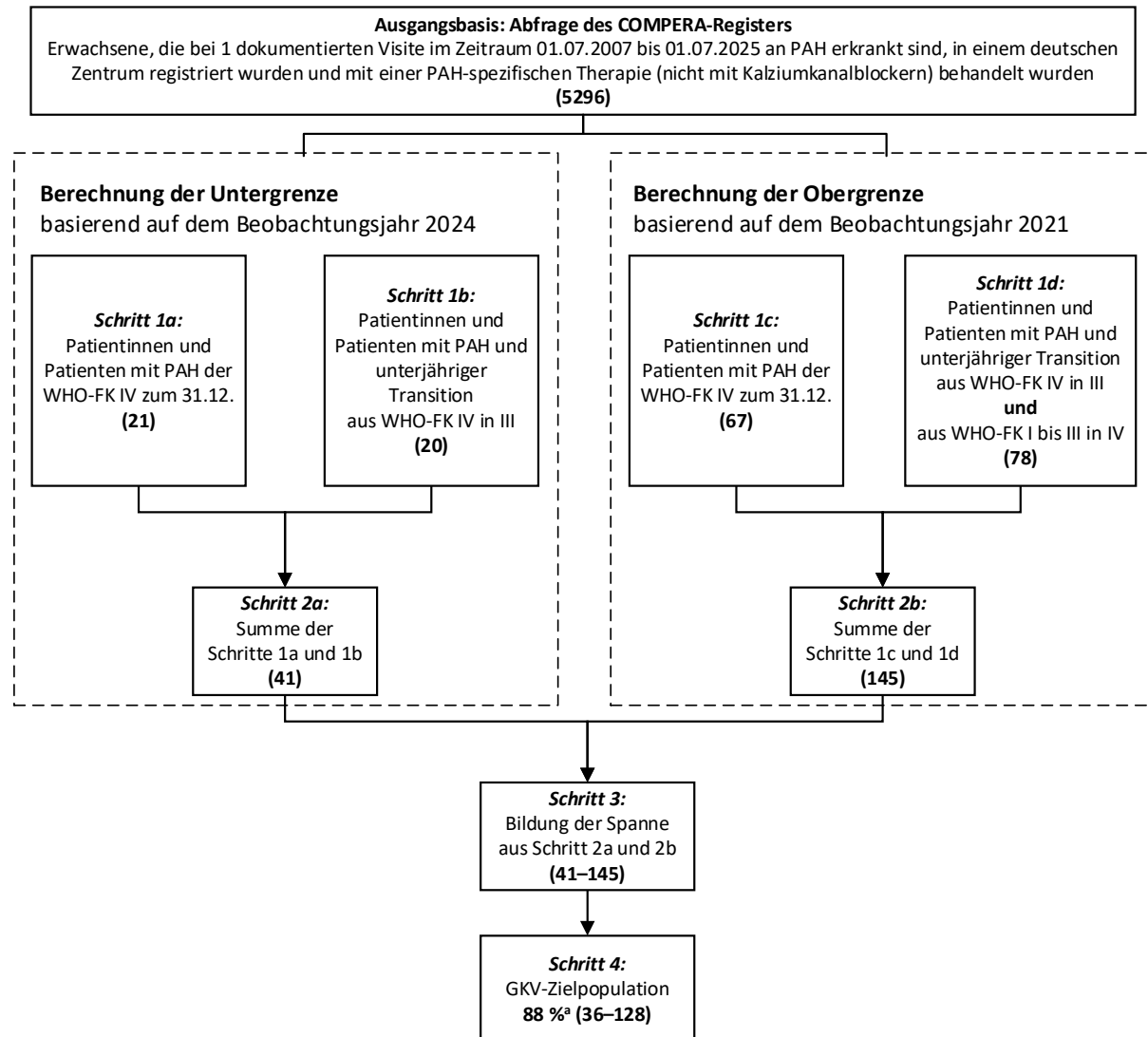
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass die PAH trotz der verfügbaren Behandlungsoptionen weiterhin eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und damit tödlich verlaufende Erkrankung ist. Er führt aus, dass die Möglichkeiten der Therapieumstellung oder -eskalation für Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-FK IV stark begrenzt sind. Es bestehe ein hoher ungedeckter Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, insbesondere nach Erschöpfung der bisher verfügbaren Therapieoptionen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-FK: World-Health-Organization-Funktionsklasse

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Abfrage des COMPERA-Registers

Grundlage bildet eine Abfrage des europäischen Registers für pulmonale Hypertonie: das Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA-Register) [2].

Patientinnen und Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen, wenn sie bei 1 dokumentierten Visite im Zeitraum 01.07.2007 (Dokumentierungsstart) bis 01.07.2025:

- an PAH erkrankt sind,

- in einem deutschen Zentrum registriert wurden,
- mindestens 18 Jahre alt waren,
- nicht mit Kalziumkanalblockern behandelt wurden und
- mit einer PAH-spezifischen Therapie behandelt wurden (mindestens eines der folgenden Arzneimittel: Sotatercept, Bosentan, Ambrisentan, Macitentan, Riociguat, Iloprost, Sildenafil, Tadalafil, Selexipag, Epoprostenol, Treprostinil).

Insgesamt traf dies auf 5296 Patientinnen und Patienten im genannten Zeitraum zu.

Schritte 1a und 1c: Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-FK IV

Laut pU wurden für die Berechnung der Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten pro Jahr diejenigen berücksichtigt, bei denen im jeweiligen Jahr mindestens 1 Visite mit Diagnose PAH der WHO-FK IV an einem teilnehmenden Zentrum dokumentiert wurde. Dazu zieht er die jährlichen Punktprävalenzen Erwachsener in den Jahren 2020 bis 2024 (jeweils zum 31.12. des Jahres) in Deutschland heran. In diesem Zusammenhang erläutert der pU, dass 1 dokumentierte Visite im Jahr 2025 erforderlich war, um die Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten im Jahr 2024 zu berechnen. Für Schritt 1a berücksichtigt der pU das Jahr mit der niedrigsten Punktprävalenz (21 Patientinnen und Patienten im Jahr 2024) für die Berechnung einer Untergrenze und für Schritt 1c das Jahr mit der höchsten Punktprävalenz (67 Patientinnen und Patienten im Jahr 2021) für die Berechnung einer Obergrenze.

Schritt 1b: Unterjährige Transition aus der WHO-FK IV in III

Um eine mögliche Verbesserung der Symptomatik in seine Schätzung einzubeziehen, betrachtet der pU für die Berechnung der Untergrenze die unterjährige Transition aus der WHO-FK IV in die WHO-FK III in den Jahren 2020 bis 2024. Die Transition ergibt sich aus der frühesten und letzten dokumentierten Visite innerhalb des jeweiligen Betrachtungsjahres. Jede Patientin oder jeder Patient wurde dabei jeweils nur einmal gezählt. Bei fehlenden Werten zur WHO-FK wurde die letzte dokumentierte Angabe („Last Observation Carried Forward“) verwendet [2]. Für seine weitere Schätzung der Untergrenze verwendet der pU das Jahr mit der niedrigsten Angabe einer unterjährigen Transition aus der WHO-FK IV in die WHO-FK III (20 Patientinnen und Patienten im Jahr 2024).

Schritt 1d: Unterjährige Transition aus der WHO-FK IV in III sowie aus den WHO-FK I bis III in IV

Für die weitere Berechnung der Obergrenze betrachtet der pU zum einen, analog zu Schritt 1b, Patientinnen und Patienten mit dokumentierter unterjähriger Transition aus der WHO-FK IV in die WHO-FK III und zieht dabei das Jahr mit der höchsten Anzahl heran (28 Patientinnen und Patienten im Jahr 2021).

Um eine verschlechterte Symptomatik in seiner Schätzung zu berücksichtigen, betrachtet der pU zusätzlich das Jahr mit der höchsten unterjährigsten Transition aus den WHO-FK I, WHO-FK II oder WHO-FK III in die WHO-FK IV. Diese traf auf jeweils 1, 4 und 45 Patientinnen und Patienten im Jahr 2021 zu.

In Summe ergibt dies eine Anzahl von 78 Patientinnen und Patienten mit unterjähriger Transition im Jahr 2021.

Schritte 2a und 2b: Summe der Schritte 1a und 1b sowie 1c und 1d

Für die Untergrenze addiert der pU die Prävalenz aus Schritt 1a und die Transition aus Schritt 1b im Jahr 2024 und erhält 41 Patientinnen und Patienten.

Für die Obergrenze addiert der pU die Prävalenz aus Schritt 1c und die Transition aus Schritt 1d im Jahr 2021 und erhält 145 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: Bildung der Spanne aus Schritt 2a und 2b

Der pU bildet eine Spanne von 41 bis 145 Patientinnen und Patienten aus Schritt 2a und Schritt 2b.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88 % (eigene Berechnung) ermittelt der pU eine Anzahl von 36 bis 128 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar.

Insgesamt stellen die Angaben des pU potenziell eine Unterschätzung dar. Dies ist maßgeblich auf die alleinige Berücksichtigung der im COMPERA-Register dokumentierten Patientinnen und Patienten zurückzuführen. Darüber hinaus verbleiben Unsicherheiten, die vor allem auf die nicht ausreichend detaillierten Angaben zur Abfrage beim COMPERA-Register zurückzuführen sind [2]. Diese lässt sich deshalb nicht bis ins Detail nachvollziehen.

Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zur Ausgangsbasis: Abfrage des COMPERA-Registers

Der pU geht zwar davon aus, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-FK IV in PAH-Zentren behandelt werden und somit im COMPERA-Register registriert sind. Er weist dennoch darauf hin, dass Patientenzahlen auf Basis des COMPERA-Registers eine konservative Schätzung darstellen. Sie lassen sich somit allenfalls als eine Untergrenze einer

Schätzung heranziehen. Eine Teilnahme am Register ist nur für spezialisierte Zentren möglich, die zudem mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Jahr einschließen. Nicht alle Patientinnen und Patienten mit PAH werden an einem solchen Zentrum behandelt. Sowohl die Meldung durch die teilnehmenden Zentren als auch die Teilnahme für Patientinnen und Patienten sind freiwillig [3]. Weiterhin darf der Therapiebeginn bei Einschluss in das Register nicht länger als 3 Monate zurückliegen [3]. Zudem führt die Einschränkung der Einschlusskriterien bezüglich der erhaltenen Therapie (keine Behandlung mit Kalziumkanalblockern und notwendige Behandlung mit einer PAH-spezifischen Therapie) potenziell zu einer Unterschätzung der Prävalenz.

Zu den Schritten 1a und 1c: Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-FK IV

Laut pU wurden für die Berechnung der Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten pro Jahr nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen im jeweiligen Jahr mindestens 1 Visite an einem teilnehmenden Zentrum dokumentiert wurde. In diesem Zusammenhang erläutert der pU, dass 1 dokumentierte Visite im Jahr 2025 erforderlich war, um die Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten zum 31.12.2024 zu berechnen. Aufgrund verzögerter Dokumentation in vielen COMPERA-Zentren könnte die Anzahl zum Zeitpunkt des Datenstichtags (01.07.2025) unterschätzt sein. Anhand der Beschreibung ist unklar, ob das Vorgehen einer Betrachtung des Folgejahres auch für das Datenjahr 2021 gilt, welches der pU für die Berechnung der Obergrenze heranzieht. Grundsätzlich kommen jedoch auch die Patientinnen und Patienten, die im Laufe des Betrachtungsjahres oder des Folgejahres versterben, für eine Therapie mit Sotatercept und somit für die Zielpopulation infrage.

Zu den Schritten 1b und 1d: Patientinnen und Patienten mit PAH und unterjähriger Transition

Der pU berücksichtigt in Schritt 1d Patientinnen und Patienten mit Transition aus den WHO-FK I, WHO-FK II oder WHO-FK III in die WHO-FK IV innerhalb 1 Jahres. Es ist unklar, ob hierbei auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, die bereits über die Punktprävalenz in Schritt 1c enthalten und somit Doppelzählungen in der Obergrenze nicht auszuschließen sind. Andererseits fehlen womöglich Patientinnen und Patienten in der Untergrenze von Schritt 1b, bei denen eine solche Transition stattfand und die nicht in Schritt 1a umfasst sind. Zudem wurde bei fehlenden Werten zur WHO-FK die letzte dokumentierte Angabe („Last Observation Carried Forward“) verwendet [2]. Dies könnte zu einer fehlenden Berücksichtigung derjenigen Patientinnen und Patienten mit undokumentierter unterjähriger Transition nach WHO-FK IV führen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer konstanten Inzidenz und Prävalenz der PAH sowie einer konstanten Verteilung innerhalb der WHO-FK in den nächsten 5 Jahren aus [2,4].

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Sotatercept	Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV	36–128	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation potenziell unterschätzt. Dies ist maßgeblich auf die alleinige Berücksichtigung der im COMPERA-Register dokumentierten Patientinnen und Patienten zurückzuführen. Darüber hinaus verbleiben Unsicherheiten, da sich die Angaben zur Abfrage des COMPERA-Registers nicht bis ins Detail nachvollziehen lassen.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: World Health Organization			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien benannt:

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

Gemäß Fachinformation wird Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH eingesetzt [1]. Der pU stellt im Rahmen der zu bewertenden Therapie lediglich Angaben zu den Kosten von Sotatercept dar.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt lediglich die Kosten der jeweiligen Monotherapien dar. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu den Wirkstoffen Iloprost, Treprostinil, Selexipag und Riociguat, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Bei den Wirkstoffen Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Sildenafil und Tadalafil liegt eine zulassungsüberschreitende Anwendung vor [5-9]. Folglich sind in den Fachinformationen keine Behandlungsprotokolle für Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-FK IV dargestellt [5-9]. Vor diesem Hintergrund stützt der pU seine Kostenberechnung auf Behandlungsprotokolle aus den Fachinformationen zu Patientinnen und Patienten mit PAH der WHO-FK II und III [5-9]. Die Bewertung der Kostenangaben des pU erfolgt ebenfalls auf derselben Basis. Ergänzend wurde zur besseren Einschätzung zusätzlich die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) [10] genutzt, die auch im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wurde, und mit den Angaben des pU abgeglichen. Für Bosentan, Macitentan, Sildenafil und Tadalafil entsprechen die Angaben zu den Behandlungsprotokollen aus den Fachinformationen der ESC/ERS-Leitlinie. Für Ambrisentan entsprechen die Angaben zu den Behandlungsprotokollen teilweise der ESC/ERS-Leitlinie (siehe Abschnitt II 2.2).

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlicher Therapie handelt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,5-9,11]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dieses Vorgehen ist auf Basis der entsprechenden Fachinformationen plausibel [1,5-9,11].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Sotatercept und den anderen vom pU dargestellten Wirkstoffen entsprechen den Fachinformationen [1,5-9,11].

Der Verbrauch von Sotatercept richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [12] von 77,7 kg zugrunde.

Für Ambrisentan lässt sich – abweichend von der vom pU gemäß den Angaben der Fachinformation für die Monotherapie angesetzten Dosisspanne von 5 bis 10 mg [5] – in der ESC/ERS-Leitlinie und in der Fachinformation bezogen auf die Kombinationstherapie mit Tadalafil nur die 10 mg-Dosierung [5,10] entnehmen.

Epoprostenol wird als Langzeit-Dauerinfusion gegeben [11]. Der pU geht davon aus, dass die Zubereitung der Infusionslösung durch die Patientinnen und Patienten zuhause erfolgt. Die Dosierung von Epoprostenol wird im Rahmen einer stationär durchzuführenden Kurzzeitdosierung bestimmt und richtet sich nach der maximal tolerierten Infusionsrate. Dabei wird die Dosis ausgehend von einer Infusionsrate von 2 ng/kg/min schrittweise um 2 ng/kg/min erhöht, bis der maximale hämodynamische Nutzen erreicht wird oder bis dosislimitierende pharmakologische Effekte auftreten. Der pU legt seinen Berechnungen eine Dosierung von 16 bis 30 ng/kg/min zugrunde (entsprechend rund 3,6 bis 6,7 mg pro 48 Stunden bei Annahme eines Durchschnittsgewichtes von 77,7 kg), die er der ESC/ERS Leitlinie [10] entnimmt. Demnach stellt dies einen typischen Dosisbereich nach 1 Jahr dar [10]. Auf dieser Basis sind die Angaben des pU zum Verbrauch von Epoprostenol nachvollziehbar. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der individuelle Verbrauch von Epoprostenol sowohl niedriger als auch höher liegen kann, da die Langzeitinfusionsgeschwindigkeit abhängig von der Verträglichkeit und Wirksamkeit ist [10,11].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sotatercept und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2026 wieder.

Für Macitentan veranschlagt der pU einen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da für Macitentan ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht.

Der pU stellt sowohl für Sildenafil als auch für Tadalafil jeweils die wirtschaftlichste und die laut pU zweckmäßigste Packungsgröße dar. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten werden vom pU ausschließlich die Kosten der zweckmäßigsten Variante (Sildenafil 300er-Packung, Tadalafil 120er-Packung) zugrunde gelegt. Bei Verwendung der wirtschaftlicheren Packungsgrößen (Sildenafil 30er-Packung, Tadalafil 12er-Packung) ergeben sich jeweils deutlich niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Sotatercept geringfügige Kosten für zusätzliche Leistungen, obwohl diese in den Folgejahren nicht zwingend erforderlich sind [1].

Für Epoprostenol stellt der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er der Fachinformation [11] entnimmt, zu einem großen Teil korrekt dar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten: Auf Basis der Fachinformation [11] sind zur Anwendung von Epoprostenol in den Folgejahren neben dem vom pU genannten CADD Einweg-Medikamenten-Kassettenreservoir auch weitere Leistungen, wie 1 Verlängerungsset mit 0,2 Mikrometer-Filtereinsatz, notwendig. Das Verlängerungsset mit integriertem Filter muss mindestens alle 48 Stunden erneuert werden.

Für Ambrisentan, Macitentan, Sildenafil und Tadalafil gibt der pU korrekt an, dass den Fachinformationen [5,7-9] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Für Bosentan sind die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, nachvollziehbar [6].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Sotatercept Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 172 388,02 € bis 172 389,02 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in ihrer Größenordnung plausibel. Der pU stellt im Rahmen der zu bewertenden Therapie lediglich Angaben zu den Kosten von Sotatercept dar, obwohl gemäß Fachinformation [1] Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH eingesetzt wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die Jahrestherapiekosten für Epoprostenol beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten können in Abhängigkeit der patientenindividuellen Dosierung (siehe Abschnitt II 2.2) sowohl höher als auch niedriger liegen als vom pU angegeben. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Jahrestherapiekosten für Ambrisentan beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind unter der Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsprotokolls plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Bosentan bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind unter der Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsprotokolls plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Macitentan beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unter der Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsprotokolls unterschätzt, da der pU einen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt, obwohl für Macitentan ein Solitärstatus besteht.

Die Jahrestherapiekosten für Sildenafil und für Tadalafil beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Arzneimittelkosten können unter der Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsprotokolls deutlich niedriger liegen unter Zugrundelegung einer weniger zweckmäßigen, jedoch wirtschaftlicheren Packungsgröße.

Für die Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich auf Basis der Angaben vom pU nach eigenen Berechnungen folgende Unter- und Obergrenze: Für die Untergrenze betragen die Jahrestherapiekosten für Epoprostenol in Kombination mit Ambrisentan und Tadalafil 142 233,49 € bis 218 077,08 €. Für die Obergrenze betragen die Jahrestherapiekosten für Epoprostenol in Kombination mit Macitentan und Sildenafil 144 667,74 € bis 219 799,34 €. Dabei bleiben die oben genannten Einschränkungen für die Angaben des pU weiterhin bestehen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Sotatercept (in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH)	Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV	172 387,02	1,00–2,00	0	172 388,02–172 389,02	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU stellt im Rahmen der zu bewertenden Therapie lediglich Angaben zu den Kosten von Sotatercept dar, obwohl gemäß Fachinformation Sotatercept in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH eingesetzt wird.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
Epoprostenol in Kombination mit	Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV	112 697,40–187 829,00	8161,44	0	120 858,84–195 990,44	Die Arzneimittelkosten können in Abhängigkeit der patientenindividuellen Dosierung sowohl höher als auch niedriger liegen als vom pU angegeben. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und						
Ambrisentan		16 818,84–17 530,83	0	0	16 818,84–17 530,83	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind unter der Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsprotokolls plausibel.
Bosentan		17 530,83	6,00	0	17 536,83	
Macitentan		17 614,05	0	0	17 614,05	Die Jahrestherapiekosten sind unterschätzt, da ein Herstellerrabatt auf Festbetragsbasis zugrunde gelegt wurde, obwohl ein Solitärstatus besteht.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren	Erwachsene mit PAH der WHO-Funktionsklasse IV					
Sildenafil		6194,85	0	0	6194,85	Die Jahrestherapiekosten können unter der Annahme des vom pU angesetzten Behandlungsprotokolls deutlich niedriger liegen unter Zugrundelegung einer weniger zweckmäßigen, jedoch wirtschaftlicheren Packungsgröße.
Tadalafil		4555,81	0	0	4555,81	
<p>a. Angaben des pU b. Der pU verweist darauf, dass auf die Darstellung der Kosten der möglichen Kombinationstherapien verzichtet wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: World Health Organization</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU benennt Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Sotatercept [1]: eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie eine konstante Thrombozytenzahl $< 50,0 \times 10^9/l$ vor Beginn der Behandlung. Insgesamt macht er jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen.

Der pU geht davon aus, dass Sotatercept vorwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. MSD Sharp & Dohme. Winrevair 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2026 [Zugriff: 17.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Compera Study Group. COMPERA registry: German adult PAH patients, Version 2.0 (04.09.2025). 2025.
3. ClinicalTrials.gov. NCT01347216: Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension [online]. 2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347216>.
4. Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. Int J Cardiol 2016; 203: 612-613. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.001>.
5. Mylan Pharmaceuticals. Fachinformation Ambrisentan Mylan 5 mg und 10 mg Filmtabletten. Stand der Information: März. 03.2024.
6. Basics. Fachinformation BOSENTAN BASICS 62,5 mg/125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli. 07.2024.
7. Janssen-Cilag International. Fachinformation Opsumit (Macitentan) 10 mg Filmtabletten. Stand der Information: April. 04.2025.
8. Ratiopharm. Fachinformation Sildenafil ratiopharm PAH 20 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober. 10.2022.
9. Heumann Pharma. Fachinformation Tadalafil Heumann 20 mg Filmtabletten. Stand der Information: November. 11.2023.
10. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer 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. Janssen-Cilag International. Fachinformation VELETRI (Epoprostenol) 0,5 mg/-1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli. 07.2025.
12. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. [Zugriff: 13.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.