

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Wirkstoff Sotatercept (D-1104)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 27. Januar 2025

von 10:59 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Nill

Frau Gau

Frau Schmid

Frau Frénoy

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Johnson & Johnson:**

Herr Sindern

Herr Linder

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH:**

Frau Dr. Brix

Herr Dr. Korbonits

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ferrer Deutschland GmbH:**

Frau Elsner

Frau Palzhoff

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Palm

Frau Dr. Hoppe

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Chiesi GmbH:**

Frau Dr. Helk

Herr Dr. Rellin

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP)**

Herr Prof. Dr. Hoeper

Herr Prof. Dr. Lange

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute wieder Anhörungstag. Wir fahren fort mit der Anhörung zu Sotatercept, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Dezember 2024. Es geht um die Indikation pulmonale arterielle Hypertonie. Wir haben auf der Basis der Dossierbewertung Stellungnahmen erhalten: Zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, Chiesi GmbH, Ferrer Deutschland GmbH und Johnson & Johnson, zudem von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme. Wir haben des Weiteren eine Stellungnahme des Verbandes der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Dann würden wir in die Beratungen einsteigen.

Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für MSD, sind anwesend Frau Dr. Nill, Frau Gau, Frau Schmid und Frau Frénoy. Guten Morgen! – Herr Professor Dr. Rosenkranz für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung? – Er ist noch nicht da. Für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie ist Herr Professor Dr. Hoeper da. Herr Professor Dr. Lange ist uns auch zugeschaltet. Für Johnson & Johnson sehe ich Herrn Sindern und Herrn Linder, für AOP Frau Dr. Bricks und Herr Dr. Korbonits. Frau Dr. Elsner für Ferrer? – Fragezeichen. Frau Palzhoff für Ferrer ist anwesend sowie Frau Dr. Palm und Frau Dr. Hoppe für Bristol. Außerdem sind uns Frau Dr. Helk und Herr Dr. Rellin von Chiesi sowie Herr Bussilliat vom vfa zugeschaltet.

Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das für MSD? – Frau Frénoy. Bitte schön.

**Frau Frénoy (MSD Sharp & Dohme):** Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Worterteilung. Wir freuen uns sehr, dass wir über den Zusatznutzen von Sotatercept mit dem Unterausschuss Arzneimittel diskutieren können. Bevor wir in die Materie und in die Studie STELLAR einsteigen, möchten wir uns kurz als Team vorstellen. Ich gebe erst einmal weiter an meine Kolleginnen.

**Frau Schmid (MSD):** Guten Morgen! Tamara Schmid ist mein Name. Ich arbeite im Market-Access-Bereich und bin hier für die pulmonale arterielle Hypertonie zuständig.

**Frau Nill (MSD):** Mein Name ist Irina Nill. Ich arbeite im Bereich Medizin bei MSD.

**Frau Gau (MSD):** Christine Gau, ich bin Statistikerin im HTA-Team.

**Frau Frénoy (MSD):** Und mein Name ist Edith Frénoy, ich koordiniere unser Team heute. – Sotatercept bringt eine lang ersehnte therapeutische Innovation in der pulmonalen arteriellen Hypertonie, die einen erheblichen Unterschied im Leben der Patientinnen und Patienten macht. Ich möchte diese Aussage durch drei Themenblöcke vertiefen.

Erstens geht es um den bestehenden großen medizinischen Bedarf in der pulmonalen arteriellen Hypertonie. Zweitens spreche ich über die positiven Ergebnisse der Studie STELLAR, die eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens zeigen. Drittens geht es um die Relevanz aller im Dossier eingereichten Daten.

Zum Thema pulmonale arterielle Hypertonie oder PAH. PAH ist eine chronische und progrediente seltene Erkrankung. Durch die PAH verdicken und verengen sich die kleinen Lungenarterien. Das führt zu einem erhöhten Druck im Lungenkreislauf, was wiederum das rechte Herz stark belastet. Das Herz muss mehr arbeiten und mühevoll pumpen. Das fühlen die Patientinnen und Patienten: Sie bekommen keine Luft, sind erschöpft oder fallen in Ohnmacht.

Die Krankheit schreitet schnell fort. Viele können ihren Alltag nicht mehr meistern. Einfachste Dinge wie Treppensteigen werden unmöglich, und sie sind auf einen Rollstuhl angewiesen oder brauchen Sauerstofftherapie. Ein großer Teil des Patientenkollektivs sind junge Frauen, die mitten im Leben stehen. Die Krankheit betrifft somit weit mehr als nur die Patientinnen selbst. Schließlich kommt es häufig zu einem Versagen der rechten Herzkammer und damit zum Tod. Tatsächlich überleben Patientinnen und Patienten im Mittel nur fünf bis sieben Jahre nach Diagnose. Diese Überlebensprognose hat sich trotz verschiedener Therapieoptionen in den letzten zehn Jahren nicht verbessert.

Sotatercept bringt einen neuen Wirkmechanismus, der nicht nur Symptome behandelt, sondern direkt in die Krankheit eingreift. Und das wiederum fühlen die Patientinnen auch.

Kommen wir zum zweiten Themenblock, den Ergebnissen der STELLAR-Studie. Die Daten sind eindeutig:

Sotatercept senkt das Mortalitätsrisiko erheblich zu Woche 24 um 87 Prozent im Vergleich zu den Patienten im Kontrollarm, die schon eine patientenindividuell optimierte Therapie bekommen.

Sotatercept verbessert erheblich die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen anhand der 6-Minuten-Gehstrecke. Länger gehen bedeutet wieder selbstständig seinen Alltag meistern und am Leben teilnehmen, sei es in der Familie oder unter Freunden, oder sogar die Möglichkeit, wieder zu arbeiten.

Außerdem treten unter Sotatercept deutlich weniger klinische Verschlechterungen auf.

Dieser erhebliche Zusatznutzen zeigt sich sogar bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz aller bisher verfügbaren PAH-Therapieoptionen zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis geführt hat.

Warum wurden diese herausragenden Ergebnisse in der IQWiG-Bewertung nicht betrachtet? Damit kommen wir zum dritten Themenblock, zur Relevanz der Daten.

Das IQWiG sieht eine fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und führt dies als Begründung an, die herausragenden Ergebnisse der STELLAR-Studie nicht zu berücksichtigen. Wir lehnen diese Kritik entschieden ab. Tatsächlich wurden Patientinnen und Patienten in der STELLAR-Studie entsprechend den Leitlinien und dem deutschen Versorgungskontext optimal therapiert. Die vom G-BA benannte patientenindividuelle Therapie ist somit korrekt umgesetzt. Dementsprechend sind die Ergebnisse der STELLAR-Studie uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Zusammenfassend möchte ich die drei Themenblöcke noch einmal aufgreifen.

Erstens. Der therapeutische Bedarf bei PAH-Patientinnen und -Patienten ist hoch. Patienten überleben im Mittel nur fünf bis sieben Jahre nach Diagnose, und diese Überlebensprognose hat sich in den letzten zehn Jahren nicht verbessert.

Zweitens. Die Daten der STELLAR-Studie sind medizinisch wegweisend und zeigen statistisch signifikante Verbesserungen sowohl im Hinblick auf die körperliche Belastbarkeit und die Vermeidung einer klinischen Verschlechterung als auch auf eine erhebliche Verringerung der Mortalität im Vergleich zu patientenindividuell optimiert therapierten Patienten.

Drittens. Die STELLAR-Studie ist bewertungsrelevant. Tatsächlich wurden Patientinnen und Patienten fach- und leitliniengerecht sowie dem deutschen Versorgungskontext entsprechend behandelt; die zVT wurde somit adäquat umgesetzt.

Auf der Grundlage dieser Daten sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen für Sotatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet.

In der heutigen Anhörung erstreben wir eine Klärung des deutschen Versorgungskontextes im Bereich PAH und einen regen fachlichen Austausch mit Ihnen zu den Daten der STELLAR-Studie. Wir freuen uns darauf. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. Meine erste Frage knüpft auch an den Punkt „Relevanz der Daten“ an, weil das ja wirklich der entscheidende Punkt ist, über den wir heute diskutieren müssen.

Deshalb die Frage an Herrn Rosenkranz, Herrn Hoepfer und Herrn Lange: Wir haben ja gehört, dass in der bewertungsrelevanten Studie STELLAR 40 Prozent der Studienteilnehmenden eine intravenöse Prostazyklin-Therapie erhalten haben. Wir wissen auch, dass diese Therapieoption von der zVT nicht umfasst war. Inwiefern – und das ist jetzt ganz spannend für die Bewertungsrelevanz der Studie – kommen im deutschen Versorgungsalltag bei der Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie der Funktionsklassen II und III bereits parenterale Prostazyklin-Analoga zum Einsatz? Das war der erste Teil der Frage.

Der zweite Teil: Wir haben in der STELLAR-Studie gesehen, dass zu Studienbeginn keine Überprüfung dahin gehend erfolgt ist, ob für die einzelnen Studienteilnehmenden die Möglichkeit einer weiteren Therapieoptimierung bestand. Der pharmazeutische Unternehmer hat hierzu ausgeführt, dass zu Studienbeginn bereits 60 Prozent der Patienten eine Dreifachtherapie erhalten hätten, sodass bei diesen Personen bereits alle verfügbaren PAH-Therapieoptionen eingesetzt worden seien. Wie beurteilen Sie diesen Sachverhalt aus klinischer Sicht, insbesondere im Hinblick auf noch mögliche Dosisanpassungen?

Also, erstens: Wie sieht es mit den Prostazyklin-Analoga bei den WHO-Funktionsklassen II und III aus? Und zweitens: Gab es hier noch Optionen, um Therapieoptimierungen zu betreiben? – Wer möchte beginnen? Herr Rosenkranz, Herr Hoepfer oder Herr Lange?

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Ich kann gerne den Aufschlag machen und würde dann an die anderen Kollegen weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Zunächst einen wunderschönen guten Morgen auch von meiner Seite! Ich freue mich, dass wir dieses Thema hier gemeinsam diskutieren können. Wir haben ja eine ausführliche Stellungnahme seitens der Fachgesellschaften abgegeben, in der wir schon auf die genannten Punkte eingegangen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich will das nur noch mal fürs Protokoll haben; deswegen ist das wichtig. Ich habe das natürlich gelesen.

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Das ist klar. Ich gebe das hier noch mal kurz wieder und würde dann an die Kollegen weitergeben. – Zur ersten Frage will ich mal so beginnen: Es wird hier auf die funktionelle Klasse II und III fokussiert. Blickt man in die Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie – und ich glaube, das ist für die klinische Versorgung einfach relevant –, so geht es darin nicht ausschließlich um die funktionelle Klasse II oder III, sondern die Therapiestrategien basieren auf einer Risikostratifikation für die einzelnen Patienten, in die die WHO-Funktionsklasse eingeht, aber auch zahlreiche andere Parameter. Hier gibt es zum einen Empfehlungen für die Therapieeinleitung bei Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung, und zum anderen gibt es weitere Therapieempfehlungen für Patienten, die bereits auf Medikation eingestellt sind. Auch hier gibt es dann unter Therapie wieder eine Risikostratifizierung, und die entsprechenden Behandlungsempfehlungen basieren auf dem

Mortalitätsrisiko. Das sind diese Ampeltabelle, die in unserer Stellungnahme auch aufgeführt ist, und der entsprechende Therapiealgorithmus. Hier werden die Patienten zu Beginn nach dem sogenannten 3-Strata-Prinzip in niedriges, intermediäres und hohes Mortalitätsrisiko mit einer klaren Therapieempfehlung für parenterale Prostanoiden für Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko eingeteilt. Darüber hinaus verweist der Text auch darauf, dass parenterale Prostanoiden auch bei Patienten mit intermediärem Risiko, aber mit sehr deutlich, mit pathologisch veränderter Hämodynamik im Rechtsherzkatheter zum Einsatz kommen können.

Der weitere Therapieverlauf ist, glaube ich, jetzt auch explizit relevant für die Beurteilung hier; denn es geht ja nicht um neu diagnostizierte Patienten, sondern um Patienten, die bereits in Therapie sind. Die Leitlinienempfehlungen zeigen: Hier gibt es eine Empfehlung für die zusätzliche Gabe von parenteralen Prostanoiden für die Patienten mit hohem, aber auch mit intermediär hohem Sterblichkeitsrisiko.

Und wenn wir uns Zahlen zum Sterblichkeitsrisiko angucken: Hohes Sterblichkeitsrisiko bedeutet, dass die erwartete Ein-Jahres-Mortalität größer als 20 Prozent ist. Das intermediäre Risiko liegt irgendwo im Bereich zwischen 10 und 20 Prozent, ist also erheblich. Hier gibt es eine klare Empfehlung für parenterale Prostanoiden.

Das mag vielleicht zum einen erklären, dass wir der Meinung sind, dass die Basistherapie der Patienten in der STELLAR-Studie sehr wohl den Empfehlungen und auch dem klinischen Standard entsprach. Zum anderen will es aber auch noch einmal den zusätzlichen Medical Need, den es in dem Feld gibt und gab, deutlich machen. Dies untermauert auch noch einmal die Relevanz der Studiendaten.

In der Stellungnahme sind wir bezüglich der Prostanoiden auch auf den Einsatz in Deutschland eingegangen. Vielleicht übergebe ich an dieser Stelle mal an Marius Hoepfer. Hier hatten wir ja einerseits die Daten aus dem COMPERA-Register für Deutschland mit aufgeführt, andererseits aber auch aus vergleichenden aktuellen Studien über STELLAR hinaus. – Vielleicht, Marius, können wir dazu Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Dann Herr Professor Hoepfer.

**Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGP):** Lieber Herr Hecken! Lieber Stephan! Auch an alle anderen hier guten Tag und vielen Dank! Erst mal noch kurz zur Stellungnahme unserer Fachgesellschaft, die ja damals vom G-BA dazu eingeladen worden war. Da möchte ich wirklich noch einmal ergänzen: Das war ja, bevor dieses Verfahren stattfand, das wir beschrieben haben. Zusammenfassend ist eine ERA-PDE5i-Kombinationstherapie mittlerweile der Standard der PAH-Therapie in Abhängigkeit vom Risikostatus, gegebenenfalls ergänzt um ein Prostazyklin-Derivat.

Für uns bedeutet das – und so hatten wir es damals ja auch schon gesagt, vor Sotatercept –, dass im Prinzip jede Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden sollte. Wir können nicht ganz verstehen, dass sich das jetzt auf zwei Substanzklassen beschränkt, während eine, die gerade bei den schwerer kranken Patienten eine große Rolle spielt, hier ausgenommen wird.

Was wir eben gezeigt haben – das hatte Herr Rosenkranz gerade schon erwähnt –: Sowohl in den deutschen Registerdaten aus COMPERA als auch in der Publikation, die vom deutschen Zentren vor einigen Jahren gemacht wurde, im EPAR erwähnt, ist es so, dass praktisch 80 Prozent der Patienten, die parenterale Prostazykline bekommen haben, diese in einem Stadium der Funktionsklasse II und überwiegend III bekommen haben. Ähnlich viel, 20 Prozent dann etwa, erhielten dies im Stadium NYHA-IV. Einige dieser Patienten werden unter der Therapie natürlich auch wieder besser, verbessern also das Funktionsstadium. Man kann also beim besten Willen nicht sagen, es sei ungewöhnlich, dass NYHA-II/-III-Patienten mit Prostazyklinen behandelt werden.

Dann ist es natürlich auch so, dass viele Patienten von so einer Therapie nicht profitieren: Man setzt eine Therapie an, sieht die Patienten nicht profitieren und setzt sie wieder ab. Oder Patienten vertragen sie nicht. Bis zu 20 Prozent der Patienten, bei denen man eine Prostazyklin-Therapie beginnt, brechen diese Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten wieder ab. Man hat also, auch wenn nicht alle Patienten eine Prostazyklin-Therapie erhalten, natürlich dennoch eine sicherlich in den allermeisten Fällen optimierte, individuelle Therapie.

Was man dabei auch nicht vergessen sollte: Patienten empfinden den Beginn einer parenteralen Prostazyklin-Therapie in aller Regel als eine erhebliche Einschränkung in ihrem Leben, ihrer Lebensqualität. Es ist eine ausgesprochen nebenwirkungsreiche Therapie. Wenn man es subkutan einsetzt, ist es mit doch erheblichen, oft massiven und unkontrollierbaren Schmerzen assoziiert, und wenn man es intravenös macht, dann haben die Patienten eben das Leben mit diesen Zugängen und auch die entsprechenden Risiken. Das ist eine Therapie, die wir vermeiden wollen, und nicht eine Therapie, die wir einsetzen wollen. Wir setzen sie ein, wenn es nicht anders geht. Aber wenn möglich, vermeiden wir diese Therapie sehr gern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hoeper. – Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Professor Lange?

**Herr Prof. Dr. Lange:** Ja, vielen Dank. – Zur Therapieoptimierung vielleicht noch von meiner Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, genau. Das ist nämlich noch offen.

**Herr Prof. Dr. Lange:** Ich brauche nicht alles zu wiederholen. Zum einen zeigt die hohe Zahl der Patientinnen, die bereits auf parenteralen Prostanoiden sind und eine Dreifachtherapie haben, dass ja das Ziel im klinischen Alltag immer die Therapieoptimierung ist. Trotzdem bekommt man nicht alle Patientinnen und Patienten in diese Funktionsklasse II oder in diesen grünen Risikobereich. Das ist sozusagen unser Alltag. Also, auch wenn wir alles anwenden, was wir haben – Herr Rosenkranz sagte es schon; Stichwort: „Medical Need“ –, dann bekommen wir die Patienten nicht dahin. Manche verbessern sich, was das Phänomen erklärt, dass wir Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung unter Prostanoiden haben, die dann in der Funktionsklasse II sind. Auf der anderen Seite werden wir auch viele haben, die trotz allem nicht da hinkommen und eine Zusatztherapie brauchen. Die Therapieoptimierung in dem Sinne wird meines Erachtens einmal dadurch reflektiert.

Als jemand, der sehr viele Patienten in diese klinischen Studien eingebracht hat, muss ich auch sagen: Immer, wenn ich einen Patienten oder eine Patientin in eine Placebo-kontrollierte Studie einschließe, muss ich ein Back-up haben. Ich kann es ethisch und aus fachärztlicher Sicht nicht vertreten, jemanden einzuschließen, der keine optimierte Therapie hat. Ich denke, bei jedem Einzelpatienten in der Studie wird man einen Grund finden, weshalb er keine Dreifachtherapie hatte – Herr Hoeper hat es gesagt –: Medikamente, die nicht vertragen werden, werden abgesetzt etc.

Eine Möglichkeit zur Dosisanpassung bei Prostanoiden gab es ja meines Wissens auch in der Studie: dieses übliche langsame Hochsteigern um 10 Prozent. Ansonsten war auch jede Therapie gestattet und sogar Bestandteil des Endpunkts, der dann häufiger in der Placebo-Gruppe aufgetaucht ist.

Das vielleicht von meiner Seite als Ergänzung zur Therapieoptimierung und noch mal zu den Funktionsklassen. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lange. – Frau Bickel von der KBV als Erstes, dann Frau Kunz vom GKV-SV. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank. – Was ich jetzt den Aussagen der Kliniker entnommen habe und auch Ihrer Stellungnahme: Wir haben es hier in der Studie ja damit zu tun, dass 40 Prozent schon Prostazyklin-Analoga bekommen haben. Sie sagten jetzt, das könnte ja dann auch

schon ein höheres Risiko sein. Aber würde man diese Prostazyklin-Analoga dann wieder herunterdosieren oder gar nicht mehr geben, wenn es keine Nebenwirkungen gibt und die Patienten gut eingestellt sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es hat sich Herr Professor Hoeper gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP):** Ja, das ist eine sehr gute Frage. Das ist in vielen Fällen tatsächlich auch ein Ziel der Therapie. Wir haben ja unter Sotatercept eine zum Teil dramatische Verbesserung. Ich will das kurz einengen. Wir sprechen hier über zweckmäßige Vergleichstherapie. Aber ich muss einmal sagen, dass ich in den 30 Jahren, in denen ich Patienten mit PAH behandelt habe, noch nie eine für diese Patienten so effiziente Substanz gesehen habe. Das so für den Rahmen.

Und genau das passiert jetzt bei uns und auch in anderen Zentren: dass die Prostazyklin-Derivate, die bei den Patienten eingesetzt werden, zunehmend heruntertitriert und auch herauftitriert werden. Wir haben gerade die erste Publikation dazu eingereicht. Das ist etwas, das wirklich passiert – nicht bei allen Patienten, aber bei vielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Lange.

**Herr Prof. Dr. Lange:** Wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, wollten Sie wissen, ob das im Versorgungsalltag auch außerhalb der Studie passiert. Das möchte noch einmal ergänzen und ganz klar mit Nein beantworten, weil die pulmonale arterielle Hypertonie eine progrediente Erkrankung ist. Wenn man Medikamente, die gut vertragen werden und die wirken, wieder herausnimmt, geht das in der Regel mit einer sofort folgenden Verschlechterung des Patienten einher, gerade bei den Prostanoiden. In Deutschland reden wir hier über das Treprostinil und das Epoprostenol, das das erste Prostanoid war; das musste man aufgrund der kurzen Halbwertszeit kontinuierlich intravenös mittels Katheter geben. Wenn es da zu einer Unterbrechung kam, dann gab es teilweise lebensbedrohliche Rebound-Phänomene innerhalb von Stunden. Insofern: Absetzen der Prostanoiden ohne diese neue Therapieoption im klinischen Versorgungsalltag? Definitiv nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Rosenkranz.

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Ich möchte das, was gerade gesagt wurde, noch einmal kurz untermauern. Für das Verständnis in der Runde ist das, glaube ich, wichtig. Bezüglich des Sterblichkeitsrisikos unter Therapie: Es ist nicht so, dass wir, wenn wir alles einsetzen, was wir seither zur Verfügung hatten, die Patienten damit in den grünen Bereich, in ein niedriges Mortalitätsrisiko überführen können. Wir reden trotz dieser Therapien über eine progrediente Erkrankung mit weiterhin erheblichem Mortalitätsrisiko. Patienten mit hohem Risiko kriegen vielleicht ein intermediär hohes oder intermediär niedriges Risiko. Die Erkrankung ist weiterhin mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und auch mit einem Sterblichkeitsrisiko verbunden. Ich glaube, das ist ganz wichtig für das Verständnis.

Deswegen ist, glaube ich, die neue Substanz in ihrer Wertigkeit als aus unserer Sicht so besonders einzuschätzen, weil es uns hiermit in erheblich besserem Maße gelingt, den Patienten zu helfen; Herr Hoeper sagte das gerade. Ich habe auch noch nie in meiner langen Zeit hier eine Substanz gesehen, die den Patienten so sehr helfen konnte.

Vielleicht kann man in diesem Kontext durchaus auch erwähnen, dass wir in unserem Zentrum – und wie ich weiß, auch in anderen Zentren – über Patientenvereinigungen und von einzelnen Patienten kontaktiert worden sind, die uns fragten: „Können Sie mich hier einschließen? Ich habe gehört, die Patienten profitieren hier so.“ – Das war auch etwas, was ich in dieser langen Zeit noch nie erlebt habe, und das untermauert vielleicht die Daten aus der STELLAR-Studie bezüglich der klinischen Verbesserung für die Patienten. Ich habe noch nie einen regelrechten Hype um einen Studieneinschluss erlebt. Aber das ist hier passiert; ich glaube, das darf man ruhig auch erwähnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Frau Bickel, Nachfrage? Ergänzung?

**Frau Bickel:** Ja. Darf ich noch weitere Fragen stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. Natürlich.

**Frau Bickel:** Es geht noch mal um diese Möglichkeit der Anpassung der Therapie. – Vielen Dank für die Beantwortung; das habe ich jetzt so vernommen. Das heißt, bei denjenigen, die durch eine PCA-Therapie zumindest stabil eingestellt sind, würde man ohne diese neue Therapie die PCA-Therapie nicht absetzen. Das ist das eine.

Jetzt es ja so, dass 34 Prozent der Studienteilnehmer eine Kombination von ERA und PDE5-Inhibitoren hatten. Jetzt stellen wir uns natürlich schon die Frage: Hätten diese nicht auch im Rahmen der Studie eskaliert werden müssen, zumal sie ja im Verum-Arm ein neues Medikament bekommen, das Sotatercept? 34 Prozent der Studienteilnehmer hatten also diese Kombination, und wenn ich die Leitlinie richtig verstanden habe, dann würde man, wenn die Patienten schon eingestellt sind – und sie hatten diese Erkrankung ja hier im Durchschnitt schon neun Jahre –, würde man bei intermediär niedrigem Risiko das Selexipag dazugeben oder den PDE5i-Wechsel auf Riociguat vornehmen. Das war ja hier in der Studie nicht möglich.

Jetzt noch mal die Frage: Entspricht das, was in der Studie passiert ist, dem Versorgungsalltag, gerade auch für diese Patienten, die eben auf ERA und PDE5i eingestellt waren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Hoepfer.

**Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGP):** Ja, ich fange mal wieder an. Ich kann mir gut vorstellen, dass die Kollegen gleich auch noch dazu sprechen. – Also, auch die Frage ist absolut an der Realität; das sind die entscheidenden Fragen, die man hier stellen muss. Ich hatte das eingangs schon einmal versucht zu sagen: Prostazykline sind Medikamente, die nicht für alle Patienten gut geeignet sind. Das Nebenwirkungsprofil ist wesentlich ausgeprägter als bei den ERAs und den PDE5-Hemmern. In der Zulassungsstudie für das Selexipag lag die Abbrecherquote wegen Nebenwirkungen im Verum-Arm tatsächlich bei etwas über 20 Prozent, das heißt sehr hoch, und das sehen wir im klinischen Alltag mindestens genauso oft.

Das Gleiche gilt für die Prostazykline. Die Datenlage zu den Prostazyklingen – sei es oral, intravenös, parenteral – ist nach wie vor schwach, sodass die Empfehlungen in den entsprechenden Therapieleitlinien auch nicht so stark sind wie zum Beispiel für die initiale Kombinationstherapie mit ERA und PDE5-Hemmern. Das heißt, es gibt durchaus auch Situationen, wo man sagen kann: Ein Patient ist zwar noch nicht low risk, aber er wird so gut behandelt, dass wir nichts weiter dazugeben. Aber natürlich sind die Patienten in einer stabilen Situation solche, die man tatsächlich auch gut und mit gutem Recht in eine Studie einschließen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Rosenkranz, Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Ja. Man kann, glaube ich, nur untermauern, was Herr Hoepfer sagte. – Noch mal zu den Leitlinienempfehlungen. Sie hatten das intermediär niedrige Risiko angesprochen. Wir haben hier bestimmte Möglichkeiten der Therapieoptimierung. Aus der klinischen Erfahrung gesprochen, glaube ich: Wenn man die Daten und auch die klinischen Erfahrungen, die wir bis jetzt über Sotatercept haben, mit einer Hinzunahme etwa von Selexipag vergleicht, dann reden wir hier, glaube ich, über ganz andere Dinge, über ein ganz anderes Ausmaß der klinischen Verbesserung. Diese Verbesserung ist sowohl für die Patienten spürbar – Besserung der Leistungsfähigkeit, Besserung der 6-Minuten-Gehstrecke und Weiteres – als auch durch objektive Parameter messbar. Ich glaube, diesen Punkt muss man erwähnen, dass man hier ein ganz anderes Ausmaß der Verbesserung erzielen kann.

Wie Herr Hoepfer schon darlegte: Die Therapieentscheidungen müssen wir ja individuell mit den Patienten besprechen. Zur Hinzunahme von parenteralen Prostanoiden: Auf die Nebenwirkungen, auf die Schwierigkeiten dieser Therapie ist ja schon eingegangen worden; aber ich kann nur das untermauern, was Herr Hoepfer gerade sagte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lange.

**Herr Prof. Dr. Lange:** Aufgrund der langen Zeit seit der Diagnosestellung bei diesen Patienten kann man, glaube ich, auch davon ausgehen, dass diese Optionen – die Umstellung auf Riociguat, Ergänzung Selexipag – bei den Patienten allesamt besprochen oder eben umgesetzt sind. Der Anteil der Prostanoid-Therapie ist im Vergleich zur Versorgungsrealität in der klinischen Studie auch höher, weil wir hier Patienten haben, die wirklich optimal behandelt sind, die diese idiopathische PAH haben und die wir dann auch in die Studien einschließen.

Und wie Herr Hoepfer sagte: Manche Patienten mit schlechter Verträglichkeit – man klärt sie ausführlich auf – lehnen das zunächst erst mal ab. Und erst im Falle einer klinischen Verschlechterung, auch zum Beispiel in der klinischen Studie, willigen sie dann ein.

Die Einleitung von Prostanoiden fand ja auch häufiger in der Placebo-Gruppe statt als bei den anderen Patienten. Insofern, glaube ich, muss man da von einer optimalen Therapie ausgehen. Anpassungen bei den oralen Medikamenten sind in großem Umfang überhaupt nicht möglich, weil beispielsweise die Endothelin-Rezeptor-Blocker nur eine Dosis haben, die man geben kann. Diese kann man nicht steigern. – Das noch mal zur Therapieanpassung und -optimierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, wenn Sie gestatten: Frau Preukschat wollte hierzu auch noch eine Anmerkung machen. Dann Sie wieder dran. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Dr. Preukschat:** Vielen Dank. – Frau Bickel hatte ja die 34 Prozent der Patienten mit Zweifachtherapie eben angesprochen. Ich habe auch gerade aufmerksam zugehört. Wir haben genau aus diesem Grund – um zu verstehen, ob für diese Patienten weitere Optimierungen angezeigt waren – in unserer Bewertung weitere Angaben zu Hintergrundtherapie in Abhängigkeit der Risikostratifizierung gefordert. Wir können der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers entnehmen, dass wir hier rund ein Viertel Patienten in der Studie haben, die eine Zweifachtherapie erhalten, aber dennoch immer noch ein intermediär niedriges bis hohes Risiko aufweisen.

Nun haben die Experten gerade ausgeführt, dass es Gründe geben kann, warum diese Patienten keine Dreifachtherapie erhalten. Deshalb jetzt direkt meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Hat er Angaben zu diesen Patienten mit Zweifachtherapie in der Studie? Wurden dort in der Vergangenheit Therapieeskalationen, zum Beispiel Richtung Dreifachkombination, probiert? Warum sind diese Patienten „nur“ auf einer Zweifachtherapie? Liegen dazu weitere Angaben vor?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe eine Wortmeldung von Frau Gau dazu.

**Frau Gau (MSD):** Wir haben, wie Sie gesagt haben, die Angaben vorgelegt, und wir haben innerhalb der Studie nicht die gesamte Historie erhoben. Was wir aber erhoben haben, ist, ob die Patienten zu Baseline auf der maximal möglichen Anzahl Therapien waren. Bei allen Patienten mit Mono- oder dualer Therapie wurde diese Frage bejaht. Das heißt: Die Prüfärzte waren zum Zeitpunkt des Studienschlusses der Meinung, dass diese Patienten keine zusätzliche Therapie erhalten können, um den Risikostatus beeinflussen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gau. – Frau Preukschat, Kommentar dazu?

**Frau Dr. Preukschat:** Ich kann nur mein Bedauern darüber ausdrücken, dass uns da keine detaillierteren Angaben zu den Gründen vorliegen. In dem Zuge vielleicht auch noch: Uns fehlen auch weiterhin Informationen zur zulassungskonformen Dosierung der Wirkstoffe. – Das nur als Bemerkung am Rande.

Auch die Angaben zur Risikostratifizierung hätten wir uns, damit sie noch aussagekräftiger wären, eigentlich auch auf Wirkstoffebene gewünscht. – Ich hätte im weiteren Verlauf nachher auch noch weitere Fragen an den pU zu den Daten, würde diese jetzt aber erst mal zurückstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt hatten sich noch Herr Rosenkranz und Herr Hoepfer gemeldet. Dann sind Frau Bickel und anschließend Frau Kunz dran. – Herr Rosenkranz.

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Ich verstehe natürlich Ihre Rückfrage. Ich würde die Punkte, die Sie eben angesprochen haben, aber als fast nicht relevant betrachten.

Zunächst zu den Dosierungen. Für PDE5-Hemmer und für Endothelin-Rezeptor-Antagonisten – das klang gerade schon mal an – gibt es fest empfohlene Dosierungen, die für die Patienten eingehalten wurden. Hier gibt es nicht die Möglichkeit einer Therapieanpassung durch eine Dosissteigerung, weil die Dosierungen fix sind. Das trifft für diese beiden Substanzklassen zu.

Für die Wirkstoffe, die dann den Prostazyklin-Signalweg beeinflussen – hier reden wir im Wesentlichen über Selexipag –: Hier gibt es in der Tat keine feste Dosierung, sondern die Substanz wird herauftitriert, im Wesentlichen nach der Verträglichkeit. Das untermauert auch noch einmal die Schwierigkeiten, die wir mit – ich glaube, das kann man so sagen – allen Medikamenten haben, die den Prostazyklin-Signalweg beeinflussen: häufige Nebenwirkungen, schlechte Verträglichkeit. Diese zwingen uns dazu, die Dosis auf ein bestimmtes Maß einzufrieren oder sogar wieder zurückzuführen bzw. die Medikamente ganz abzusetzen. Wir reden hier von Nebenwirkungen, die von den Patienten einfach nicht toleriert werden.

Auch in der Zulassungsstudie für Selexipag sieht man eine hohe Abbrecherquote im Hinblick auf Nebenwirkungen. Das Gleiche gilt für die parenteralen Prostanoiden; auf die Schwierigkeiten diesbezüglich hatte Herr Hoepfer gerade schon hingewiesen.

Ich glaube, für die Einschätzung der Daten ist es wichtig, dass man sich vielleicht auch noch einmal den Vergleich der Therapie zu Beginn der Studie im Vergleich zur Versorgungsrealität in Deutschland ansieht. Vielleicht kann Herr Hoepfer auch hierzu noch einmal kurz Stellung nehmen. Wir haben das ja in unserer Stellungnahme mit aufgeführt: Zum einen die Versorgungsrealität in Deutschland in Bezug auf den Punkt, den Sie gerade angesprochen haben, zum anderen den Vergleich mit anderen randomisierten klinischen Studien, die kürzlich publiziert worden sind. Ich glaube, es ist wichtig, dass man hier nicht an der Realität vorbeiredet, sondern das berücksichtigt, was nachweislich der Fall ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hoepfer hatte sich schon gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Hoepfer.

**Herr Prof. Dr. Hoepfer (DGP):** Also, ich habe Schwierigkeiten, der IQWiG-Argumentation zu folgen. Auf der einen Seite heißt es: Es muss eine duale Kombinationstherapie sein, sonst ist es nicht zVT. Auf der anderen Seite hören wir, dass eigentlich alle Patienten auf Dreifachtherapie mit Prostazyklinen sein sollen, sonst seien sie ja nicht optimal therapiert.

Ich glaube, wir können hier wirklich davon ausgehen – das ist mehrfach gesagt worden –, dass die Patienten individuell optimal therapiert waren. Ich wüsste auch gar nicht, wie ein pharmazeutisches Unternehmen dies im Einzelfall noch mehr dokumentieren sollte, als das hier stattgefunden hat.

Einen Punkt von Herrn Rosenkranz greife ich noch auf. Wir haben das in der Stellungnahme am Ende auch noch angezeigt: Wir haben die fünf zuletzt publizierten PAH-Studien zwischen 2022 und 2024 mit verschiedenen Substanzgruppen noch einmal zusammengefasst: Die Patientencharakteristika sind praktisch identisch mit STELLAR. Das sind die gleichen Patientenkollektive, und die Behandlung ist ausgesprochen ähnlich, was den Einsatz der Prostazykline betrifft. Das heißt, das reflektiert den Standard nicht nur in dieser besonderen Studie, sondern allgemein. Das ist das, was wir heute in Studien sehen. Wenn wir das grundsätzlich infrage stellen, dann brauchen wir eigentlich hier vor dem G-BA PAH gar nicht mehr zu diskutieren, weil wir dann einfach eine völlig andere Realität haben. Ich glaube, die Realität bildet sich in den Studien ab. Es ist nicht nur eine, es sind jetzt, wie gesagt, fünf konsekutive Studien. Es sind auch alle fünf konsekutiven Studien – nicht ausgewählte Studien – praktisch identisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, Sie waren die Fragestellerin. Möchten Sie fortfahren?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank. – Mich interessiert auch noch mal – Sie hatten eben dazu ausgeführt –: Bei eingestellten Patienten wird ja irgendwann das Risiko nach diesem 4-Strata-Modell berechnet. Die Frage ist: Wie häufig, in welchen Abständen machen Sie diese Berechnungen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Lange, Sie hatten sich eben gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Lange:** Ich wollte noch ergänzen, was wir auch schon einmal angeführt hatten: den Aspekt der Ethik des behandelnden PAH-Spezialisten. In dem Moment, wo man einen Patienten in eine Placebo-kontrollierte Studie einschließt, kann man nicht sagen: Ach, er wird schon Verum bekommen, dann behandle ich ihn mal nicht optimal. Ich hoffe auf das neue Medikament. – Ich kann es mit einem Patienten nur wirklich gut besprechen, wenn ich sage: Ich setze Sie keiner Gefahr aus, wenn ich Sie in diese Studie einschließe. – Das ist ganz wichtig.

Zur Häufigkeit der Routinekontrollen. Wir sehen die Patienten alle drei Monate in der klinischen Routine, wenn sie noch stabiler sind, manchmal auch in etwas größeren Abständen, und engmaschiger nach Therapieänderungen. Diejenigen Patienten, die auf parenteralen Prostanoiden sind, sehen wir in der Regel noch engmaschiger, weil diese meistens über eine implantierte Pumpe appliziert werden, die in regelmäßigen Abständen – so zwischen vier und sechs Wochen – wieder befüllt werden muss. Also, die sind öfter im Zentrum. Im Rahmen der klinischen Studie jetzt waren die Patienten alle drei Wochen da, auch zur Injektion des Studienpräparates. Sie wurden also engmaschiger verfolgt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe jetzt eine abschließende Frage – dann höre ich auch wirklich auf – an den pharmazeutischen Unternehmer. Wenn ich es der Studie richtig entnehmen konnte, waren ja Therapieanpassungen erlaubt, aber dann wurden sie ja, glaube ich, noch ausgewertet. Vielleicht könnten Sie noch einmal den Prozentsatz nennen, zu dem dann tatsächlich Therapieanpassungen erfolgt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gau.

**Frau Gau (MSD):** Im Kontrollarm – und ich denke, das ist der, den wir hier vor allem diskutieren – sind bei 19,4 Prozent der Patient/-innen im Verlauf der Studie Therapieanpassungen oder Therapieeskalationen erfolgt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Sagen Sie noch mal kurz, wie diese ausgewertet wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gau.

**Frau Gau (MSD):** Das ist eine zusätzliche Auswertung, die wir für den G-BA durchgeführt haben, und wir haben uns angeschaut: Welche Patienten hatten noch eine Dosisanpassung oder einen Wirkstoffwechsel oder die Hinzunahme eines weiteren Wirkstoffes?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ja, aber wie wurden diese ausgewertet? Wie gingen sie in die Analysen ein? Das war meine Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gau.

**Frau Gau (MSD):** Ich nehme an, Sie wollen wissen, ob es sich um Patienten mit Anpassungen handelt oder um Anpassungen insgesamt. Es sind Patienten mit Therapieanpassungen. Da können also auch mehrfach Therapieanpassungen beim selben Patienten erfolgt sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe es immer noch nicht verstanden. Mir ging es darum: Was ist mit den Patienten, die Therapieanpassungen bekommen haben, egal ob Eskalation etc.? Was ist mit denen passiert? Wie sind sie in dieser Studie berücksichtigt worden? Sind sie ausgewertet worden, oder was hat man mit den Patienten gemacht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gau.

**Frau Gau (MSD):** Danke, jetzt habe ich Sie verstanden. – Die Patienten sind in der Studie weiter ausgewertet worden. Wenn dieses Ereignis im Rahmen der klinischen Verschlechterung erhoben wurde, hatten sie dort ein Ereignis und wurden dort gewertet. Und für alle anderen Endpunkte wurden die Patienten weiter beobachtet und in die Analysen eingeschlossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank. Das wollte ich wissen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Kunz und anschließend noch Frau Preukschat mit den angekündigten Fragen. – Frau Kunz, GKV-SV.

**Frau Kunz:** Vielen Dank. – In der Tat hatte ich auch viele Fragen zur optimalen Therapieeinstellung. Anhand der Ausführungen ist mir dies immer noch nicht ganz klar, insbesondere mit Blick auf die erforderliche Therapieanpassung im Kontrollarm. Es ist für mich immer noch nicht nachvollziehbar: Wie kann man erst sagen, die Patienten waren optimal eingestellt, und für die Patienten kam im Grunde auch keine Eskalation infrage, und dann hat sich im Rahmen der Studie gezeigt, dass die Anpassung eben doch erforderlich und auch möglich war? Das ist für mich nicht nachvollziehbar. Das ist ein Punkt, der noch offen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe Herrn Professor Rosenkranz und Herrn Professor Hoeper, die sich gemeldet haben. – Herr Rosenkranz.

**Herr Prof. Dr. Rosenkranz (DGK):** Danke schön. – Ich glaube, die Fragen sind ja verständlich, und in der Tat müssen wir das vielleicht aus dem klinischen Kontext heraus noch einmal erläutern. Es ist vorhin schon angeklungen, dass wir auch in den Leitlinien regelmäßige Verlaufskontrollen in relativ kurzen Zeitabständen empfehlen. Wir sehen diese Patienten alle drei bis sechs Monate. Wir messen bestimmte Dinge, und diese Dinge gehen dann in die Risikostratifizierung ein.

Es ist unabhängig von Studien nicht unüblich, dass eine gewisse Therapieanpassung erforderlich ist. Ich glaube, bezüglich der Datenauswertung muss man noch mal darauf hinweisen, dass in dem Studienprotokoll – und so ist es in der Regel in diesen Studienprotokollen – eine signifikante Eskalation der Therapie, insbesondere die Hinzunahme einer parenteralen Prostanoid-Therapie, Teil des Endpunktes für Ereignisse ist; das klang ja gerade schon an.

Also, zusammengefasst: Wir sehen diese Patienten in regelmäßigen Abständen. Entsprechend den Leitlinien machen wir eine Risikostratifikation und entscheiden dann, bei wem eine zusätzliche Therapie notwendig ist. In diesem Kontext muss man auch noch mal darauf hinweisen, dass die Therapiemöglichkeiten bis jetzt eingeschränkt sind. Weiterhin – es klang eingangs an – macht man nicht mal eben so eine zusätzliche parenterale Prostanoid-Therapie. Außerdem gab es bei einem Teil der Patienten sicherlich den Versuch einer Therapie-escalation, der dann aufgrund von Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen wieder beendet wurde.

Aber wie Herr Lange gerade schon sagte: Aus ethischen Gründen es ist nicht statthaft, diese Patienten nicht optimal vorbehandelt zu haben, wenn sie in eine Studie eingeschlossen werden, und die optimale Therapie richtet sich eben nach dem Risikostatus und nicht allein nach der funktionellen Klasse; ich glaube, das ist noch mal wichtig zu verstehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rosenkranz. – Herr Hoeper.

**Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP):** Vielen Dank. – Ich glaube, der entscheidende Punkt, Frau Kunz, ist vielleicht noch ein ganz anderer. Wir haben Therapien für die PAH, glücklicherweise. Die Therapien sind auch gut; aber sie sind alles andere als sehr gut. Wir sind ganz, ganz weit weg davon, dass wir die Krankheit mit den Therapien, die wir haben, kontrollieren können. Deswegen – es wurde schon gesagt – haben wir unter optimierter Therapie im Moment eine mediane Überlebensrate von fünf bis sieben Jahren nach Diagnosestellung – unter optimierter Therapie.

Das heißt, das ist desperate für alle Beteiligten, und die STELLAR-Studie zeigt eigentlich genau das Problem. Wir haben die Patientenfunktionsklasse NYHA-II/III in der mittleren Gehstrecke bei etwa 400 Metern. Das ist nicht schlecht. Die Patienten leben damit nicht schlecht, aber sie haben immer noch einen mittleren Pulmonaldruck von über 50 mmHg, einen pulmonal-vaskulären Widerstand von mehr als 10. Das heißt, diese Patienten werden am Rechtsherzversagen sterben. Sie werden sterben, wenn wir nichts anderes tun.

Und da kommt jetzt eben diese neue Therapie, und das ist der Bedarf. Das ist nicht der Bedarf in diesem Moment, sondern der perspektivische Bedarf, wo wir mit den Patienten hinwollen. Wir wollen doch alle, dass wir irgendwann mal an den Punkt kommen, wo wir bei der PAH von einer Remission sprechen können, wie bei HIV und anderen Erkrankungen. Sotatercept ist das erste Medikament, mit dem wir in die Richtung kommen, und darum muss es gehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kunz.

**Frau Kunz:** Es bleiben noch Fragezeichen, aber ich glaube, das wurde jetzt erschöpfend diskutiert. Ich hätte tatsächlich noch weitere Fragen, wenn ich die noch stellen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Kunz:** Zum einen: An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich eine Frage zu den Angaben bezüglich der Mortalität. Im EPAR wird dazu ausgeführt, dass es auch zwei Todesfälle im Sotatercept-Arm gab. Die sind jetzt in der Auswertung, die Sie vorgelegt haben, nicht erkennbar. Können Sie diese Diskrepanz erklären?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Wieder Frau Gau?

**Frau Gau (MSD):** Genau. – Die primäre Analyse zur Mortalität war eine Analyse zu Woche 24, weil die Patienten im Nachgang die Möglichkeit hatten, wenn sie nicht hinreichend auf die Therapie angesprochen hatten, in die Long-Term-Extension-Studie zu wechseln und dort auf die aktive Therapie mit Sotatercept zu kommen, auch aus dem Kontrollarm. Wir sehen, dass Patienten aus dem Kontrollarm wesentlich früher davon Gebrauch gemacht haben. Das heißt, eine Analyse nach Woche 24 unterliegt einer gewissen Verzerrung.

Aber wie Sie korrekt gesehen haben, sind innerhalb der Studie STELLAR nach Woche 24 weitere Todesfälle eingetreten, zwei im Sotatercept-Arm und ein weiterer im Placebo-Arm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kunz?

**Frau Kunz:** Vielen Dank für die Beantwortung. – Ich hätte tatsächlich noch eine zweite Frage, auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Im EPAR wird auf die noch laufende Studie HYPERION verwiesen. Können Sie sagen, was das für eine Studie ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schmid.

**Frau Schmid (MSD):** Ja, bei HYPERION handelt es sich, wie Sie richtig festgestellt haben, um eine noch laufende Studie. Hier sind wie bei STELLAR Patienten mit der Funktionsklasse II und III eingeschlossen. Der einzige Unterschied ist, dass ein kürzerer Diagnosezeitraum vor Studieneinschluss vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann wieder zurück an Frau Kunz.

**Frau Kunz:** Die Studie läuft also noch. Wann wird sie abgeschlossen sein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schmid.

**Frau Schmid (MSD):** Das hängt tatsächlich noch an der Rekrutierung. Von daher können wir aktuell noch nicht abschätzen, wann die Studie abgeschlossen sein wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Frau Kunz, weitere Fragen?

**Frau Kunz:** Ja, ich hätte tatsächlich noch eine Frage an die Kliniker zu den Nebenwirkungen. Im EPAR wird dazu ausgeführt, dass unter Sotatercept deutlich häufiger zum Beispiel Blutungsereignisse aufgetreten sind: bei 35 Prozent im Vergleich zu 15 Prozent im Kontrollarm. Können Sie etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe jetzt, dass Herr Hoeper die Hand oben hat.

**Herr Prof. Dr. Hoeper (DGP):** Ja, das ist wahrscheinlich mein Thema. – Sotatercept hat ein ganz einzigartiges Nebenwirkungsprofil. Es stechen drei Dinge heraus: Anstieg der roten Blutkörperchen, was klinisch in aller Regel nicht relevant ist, die Entwicklung von Gefäß-erweiterungen im Bereich der Haut und eben die angesprochenen Blutungsereignisse. Das sind vor allem Nasen- und Zahnfleischbluten. Das wurde in allen Studien beobachtet. Es sind vom Schweregrad her ganz überwiegend milde, selten moderate Nebenwirkungen. Sie erfordern praktisch nie eine Intervention, sind selbstlimitierend, und wir haben keine Studien-abbrecher aufgrund dieser Nebenwirkungen oder eine sehr geringe Rate, wenn wir alle Studien zusammennehmen. Das ist etwas, das wir beobachten. Es ändert derzeit aber nichts an der Nutzen-Risiko-Bewertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hoeper. – Frau Kunz, weitere Frage?

**Frau Kunz:** Vielen Dank, das waren alle meine Fragen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Frau Preukschat.

**Frau Dr. Preukschat:** Ich habe auch noch ein paar wenige Fragen zu den Daten der Studie mit Blick auf ein ja nicht ausgeschlossenes mögliches Addendum. Zunächst einmal die Anmerkung, dass wir Frau Kunz darin zustimmen, dass für die Mortalität der komplette Studienzeitraum betrachtet werden sollte. Das heißt, wir würden auf diese Daten, die sich ja auch im Studienbericht finden, im Falle einer möglichen Bewertung der Daten zurückgreifen, wo sich übrigens aus meiner Sicht – das werden wir noch einmal prüfen – derzeit auch keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Mortalität mehr zeigen.

Im Anschluss daran habe ich eine Frage zu den vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen. Gemäß Angaben in Modul 4 beziehen sich diese Auswertungen, wie ja auch die Mortalität, auf den Zeitraum bis Woche 24. Wir haben das aber geprüft, und die Zahlen stim-

men mit den Auswertungen über den kompletten Studienzeitraum aus dem Studienbericht zum Datenschnitt Dezember 2022 überein. Also, das können aus unserer Sicht nicht die Woche-24-Daten sein. Vielleicht könnten Sie das noch einmal prüfen.

Weitere Nachfrage. Auch die Angaben zu den Beobachtungszeiten, zu den SUE in Modul 4, scheinen uns nicht korrekt zu sein. Es zeigen sich sehr unterschiedliche Beobachtungszeiten, was dann für die Verwendung eines Hazard Ratio sprechen würde. Sie stimmen auch nicht mit denen überein, die Sie jetzt in der Stellungnahme für eine mögliche Teilpopulation nachgereicht haben. Könnten Sie vielleicht dazu noch mal ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schmid oder Frau Gau? – Frau Gau.

**Frau Gau (MSD):** Ich bin sehr überrascht, weil wir der Überzeugung sind, dass wir korrekte Analysen eingereicht haben. Natürlich werden wir das noch einmal prüfen und uns gegebenenfalls melden. Tatsächlich kann ich das ad hoc nicht verifizieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, aber schauen Sie bitte noch mal nach. Wenn wir ein Addendum machen, dann brauchen wir das natürlich. Dann wäre es gut, wenn wir da eine gewisse Konsistenz und Klarheit hätten. Bis Ende der Woche dann, bitte. – Okay. – Frau Preukschat, weitere Anmerkungen oder Fragen?

**Frau Dr. Preukschat:** Nein, das war es. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann schaue ich mal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit zur Zusammenfassung geben. Machen Sie das wieder, Frau Frénoy?

**Frau Frénoy (MSD):** Ja. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses, vielen Dank für die rege Diskussion und die Möglichkeit, heute zu den Daten zu sprechen.

Zum Abschluss dieser Anhörung möchte ich noch einmal die entscheidenden Punkte zusammenfassen, die die Bedeutung von Sotatercept für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und für die Patientinnen und Patienten unterstreichen. Sotatercept bietet einen wegweisenden, neuen therapeutischen Ansatz, der weit über die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten hinausgeht. Es ermöglicht den Patientinnen und Patienten, ihr Leben wiederzugewinnen. Wir haben es von den Klinikern gehört – und ich zitiere Herrn Professor Lange, wenn ich mich nicht irre –: „Wir haben noch nie eine so effiziente Therapie gesehen.“ Wir haben von den anwesenden Klinikern auch gehört: Patienten wollen Sotatercept einnehmen. – Das haben die Kliniker in ihren Expertenzentren gesehen. Das haben wir als pU auch miterleben können, als wir im Rahmen eines Härtefallprogramms zwischen April und September 2024 in 11 Expertenzentren nahezu 30 Patientinnen und Patienten Sotatercept zur Verfügung stellen durften.

Die Ergebnisse der STELLAR-Studie bilden den deutschen Versorgungskontext realistisch ab; das haben wir heute noch einmal gehört. Somit erfüllt die Studie die Anforderungen an valide Studiendaten gemäß den bestehenden gesetzlichen Vorgaben.

Wir haben heute umfangreich zu der zVT-Umsetzung gesprochen. Zum Thema Prostazyklin-Analoga konnten die Kliniker sehr klar formulieren und erklären, warum diese auch total oder ganz Bestandteil der Therapie für PAH-Patientinnen sind, auch bei Patienten der WHO-Funktionsklasse II und III. Wie wir gehört haben, ist dies auch im COMPERA-Register zu sehen. Somit ist die zVT von der Prostazyklin-Seite in der Studie gut umgesetzt.

Wir haben auch umfangreich zum Thema der Patientenoptimierung gesprochen und haben hier auch von den Klinikern hören können, dass die Patienten in der STELLAR-Studie optimal versorgt wurden. Professor Lange hat es auch aus ethischer Sicht sehr schön erläutert: Es ist natürlich für Kliniker nicht vertretbar, dass Patienten nicht optimal therapiert werden. Es wurde sehr klar formuliert, dass die Patienten in der STELLAR-Studie optimal versorgt wurden. Die Daten der STELLAR-Studie sind somit valide und für die Nutzenbewertung geeignet.

Allerdings wollten wir noch einmal hervorheben, dass die Daten nicht nur valide sind, sondern klar den erheblichen Zusatznutzen von Sotatercept zeigen. Das Risiko, zu versterben, wurde signifikant reduziert; das haben wir in der STELLAR-Studie gesehen. Dies traf auch auf Patientinnen und Patienten zu, die auf bestehende Therapieoptionen nicht ausreichend angesprochen haben. Wir haben auch die deutlichen Verbesserungen im Endpunkt 6-Minuten-Gehstrecke gesehen, was natürlich zeigt, dass klinische Fortschritte spürbare Freiheit und Unabhängigkeit im Alltag zurückgeben.

Sotatercept ist somit nicht nur ein weiterer Baustein in der Behandlung der PAH; ich glaube, das haben die Kliniker heute auch deutlich ausgedrückt. Es ist wirklich ein Paradigmenwechsel, der Patientinnen und Patienten Chancen auf ein besseres Leben bietet. Die vorgelegten Daten sind medizinisch wegweisend und zeigen klare Vorteile, die den erheblichen Zusatznutzen von Sotatercept untermauern. Ein Produkt mit derart bahnbrechenden Daten sollte im AMNOG-Prozess genauso behandelt werden wie jedes andere Produkt, das solch außergewöhnliche Ergebnisse vorweisen kann.

Nach allem, was wir heute gehört haben, sind wir optimistisch, dass die Studiendaten der STELLAR auch im Rahmen der Nutzenbewertung angemessen gewürdigt werden. Wir bedanken uns zu diesem Zeitpunkt sehr und wünschen Ihnen im heutigen Unterausschuss weiterhin gute Anhörungen. – Auf Wiedersehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Frénoy. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Rosenkranz, Herrn Hoepfer und Herrn Lange dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. – Wir werden selbstverständlich im Nachgang zu diskutieren haben, was Gegenstand der Stellungnahme war und was heute hier gesagt worden ist.

Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr