

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotatercept (WINREVAIR®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie STELLAR.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Borg-CR10-Skala	Borg-Category Ratio 10 Scale (Borg 10 Kategorienskala)
COVID-19	Coronavirus Disease of 2019
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
EU	Europäische Union
FK	Funktionsklasse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal important difference (kleinster relevanter Unterschied)
n.a.	Not available (nicht verfügbar)
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PAH-SYMPACT	Pulmonale arterielle Hypertonie-Symptome und Auswirkungen
PDE5i	Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
sGC	Soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase)
VAS	Visual Analog Scale (visuelle Analogskala)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH Kontaktperson: Dr. Helena Loeffler Head Market Access Primary Care Telefon: +49 (172) 1099194 E-Mail: helena.loeffler@msd.de
Anschrift:	Levelingstraße 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sotatercept
Handelsname:	WINREVAIR®
ATC-Code:	C02KX06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Noch nicht verfügbar.
Pharmazentralnummer (PZN)	19158442, 19159281, 19159298, 19159306
ICD-10-GM-Code	I27.0
Alpha-ID	Noch nicht verfügbar.
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme); PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
WINREVAIR [®] ist, in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-Funktionsklasse (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit angezeigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	22.08.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III	Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und des Gesundheitszustandes, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA; Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) • Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5i; Sildenafil, Tadalafil) • Selektive Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (Selexipag) • Stimulator der löslichen Guanylatzyclase (sGC; Riociguat) • Prostazyklin-Analoga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; FK: Funktionsklasse; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; PDE5i: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren; sGC: Soluble Guanylate Cyclase; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wird grundsätzlich gefolgt. Neben den vom G-BA benannten Wirkstoffen werden die Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol zusätzlich als Teil einer patientenindividuell festzulegenden pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH)-Therapie im Anwendungsgebiet von Sotatercept betrachtet, da sie für die Behandlung von PAH-Patient:innen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Funktionsklasse (FK) III (Treprostinil) bzw. III-IV (Epoprostenol) zugelassen sind. Gemäß der aktuell gültigen medizinischen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) sind Prostazykline für PAH-Patient:innen empfohlen, die mit einer dualen Kombinationstherapie nicht zufriedenstellend vorbehandelt sind.

PAH-Patient:innen der Studie STELLAR zu Sotatercept wiesen unterschiedliche Zeiträume zwischen der PAH-Diagnose und Studieneinschluss auf, wodurch die Patient:innen zu Studienbeginn im Median bereits seit sieben Jahren diagnostiziert waren. Die eingeschlossenen PAH-Patient:innen erhielten daher, aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums ihrer PAH-Erkrankung, zu Studienbeginn bereits mehrheitlich eine dreifache Kombinationstherapie ($\approx 60\%$), einschließlich parenteraler Prostazykline. Die Prostazykline Treprostinil und Epoprostenol sind daher, nach individueller Abwägung des Gesundheitszustandes sowie der PAH-spezifischen Vortherapien, als Bestandteile der zVT im Zulassungsgebiet von Sotatercept zu berücksichtigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie STELLAR

Studie: STELLAR ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo		Zusatznutzen
	N	Mediane Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	N	Mediane Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effekt-schätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Mortalität									
Mortalität zu Woche 24	163 ^b	0 (0,0)	n.a.	160 ^b	6 (3,8)	n.a.	Peto-OR ^c : 0,13 [0,03; 0,64]	0,013 ^d	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität									
Verbesserung der 6MWD	163 ^e	72 (44,2)	n.a.	159 ^e	29 (18,2)	n.a.	RR ^c : 2,40 [1,66; 3,48]	< 0,001 ^d	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur klinischen Verschlechterung	163 ^b	11 (6,7)	Nicht erreicht [-; -] ^g	160 ^b	42 (26,3)	78,00 [-; -] ^g	HR ^g : 0,23 [0,12; 0,44]	< 0,001 ^{g,h}	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala	160 ^f	38 (23,8)	n.a.	159 ^f	37 (23,3)	n.a.	RR ^c : 1,02 [0,69; 1,51]	0,918 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand									
Verbesserung der PAH-SYMPACT Domäne: kardiopulmonale Symptome	115 ^f	47 (40,9)	n.a.	117 ^f	35 (29,9)	n.a.	RR ^c : 1,35 [0,95; 1,93]	0,095 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der PAH-SYMPACT Domäne: kardiovaskuläre Symptome	115 ^f	49 (42,6)	n.a.	117 ^f	34 (29,1)	n.a.	RR ^c : 1,48 [1,04; 2,11]	0,030 ^d	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Verbesserung des EQ-5D VAS	124 ^f	29 (23,4)	n.a.	126 ^f	20 (15,9)	n.a.	RR ^c : 1,49 [0,89; 2,49]	0,131 ^d	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: STELLAR ^a	Sotatercept			Placebo			Sotatercept vs. Placebo		Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Verbesserung der PAH-SYMPACT Domäne: Auswirkungen auf die körperliche Funktion	117 ^f	39 (33,3)	n.a.	123 ^f	31 (25,2)	n.a.	RR ^c : 1,31 [0,87; 1,96]	0,193 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der PAH-SYMPACT Domäne: kognitive/emotionale Auswirkungen	117 ^f	30 (25,6)	n.a.	123 ^f	30 (24,4)	n.a.	RR ^c : 1,04 [0,67; 1,60]	0,866 ^d	
Nebenwirkungen									
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten									
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	163 ⁱ	40 (24,54)	n.a.	160 ⁱ	47 (29,38)	n.a.	RR ^j : 0,84 [0,58; 1,20]	0,3281 ^k	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse	163 ⁱ	24 (14,72)	n.a.	160 ⁱ	33 (20,63)	n.a.	RR ^j : 0,71 [0,44; 1,15]	0,1649 ^k	
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	163 ⁱ	6 (3,68)	n.a.	160 ⁱ	11 (6,88)	n.a.	RR ^j : 0,54 [0,20; 1,41]	0,1994 ^k	
<p>a: Datenschnitt: 06. Dezember 2022</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set</p> <p>c: Peto-Odds Ratio anstelle des Mantel-Haenszel relativen Risikos, sofern die Inzidenz $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle beträgt, stratifiziert nach WHO-Funktionsklasse (Klasse II vs. III) und PAH-Hintergrundtherapie (Mono/Doppel- vs. Dreifachtherapie)</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>e: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population. Patient:innen mit fehlender Erhebung zu Woche 24 und nicht aufgrund von COVID-19 werden als Non-Responder gewertet. Patient:innen mit fehlender Erhebung zu Woche 24 aufgrund von COVID-19 werden ausgeschlossen</p> <p>f: Anzahl Patient:innen:</p> <ul style="list-style-type: none"> mit Erhebung sowohl zu Baseline als auch zu Woche 24 sowie Patient:innen mit Erhebung zu Baseline und fehlender Erhebung zu Woche 24 nicht aufgrund von COVID-19. Patient:innen mit fehlender Erhebung zu Woche 24 aufgrund von COVID-19 werden nicht berücksichtigt. <p>Die Patient:innen mit fehlender Erhebung zu Woche 24 nicht aufgrund von COVID-19 werden als Non-Responder gewertet.</p> <p>g: Basierend auf einem Cox Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach folgenden Kovariaten: WHO-Funktionsklasse (II vs. III) und PAH-Hintergrundtherapie (Mono/Zweifach- vs. Dreifachtherapie)</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Safety Set Population</p> <p>j: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem/keiner Patient:innen mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet</p> <p>k: Basierend auf einen Cochran-Mantel-Haenszel Test. Für den Fall, dass entweder keine Ereignisse aufgetreten sind oder alle Patient:innen ein Ereignis in beiden Behandlungsarmen aufweisen, wird n.a. berichtet</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization; COVID-19: Coronavirus Disease of 2019; 6MWD: 6-Minuten Gehstrecke; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PAH-SYMPACT: pulmonale arterielle Hypertonie-Symptome und Auswirkungen; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala</p>									

Mortalität**Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Mortalität zu Woche 24 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Sotatercept (Peto Odds Ratio [OR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,13 [0,03; 0,64]; $p = 0,013$), dies ist eine erhebliche Reduktion des Mortalitätsrisikos.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt Mortalität zu Woche 24 ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils kombiniert mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie.

Morbidität*Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-minutes-walking-distance, 6MWD)*

Für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Sotatercept (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 2,40 [1,66; 3,48]; $p = < 0,001$). 44,2 % der Patient:innen im Sotatercept-Arm konnten ihre innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Gehdistanz um mindestens 40 Meter gegenüber ihrem Baseline-Wert verbessern, im Placebo-Arm lediglich 18,2 %. Es ist anzumerken, dass diese bisher nicht erreichte, erhebliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit unter Verwendung eines MID erreicht wird, welche die in der Fachliteratur als klinisch relevant erachtete MID von 33 Metern weit überschreitet. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass es sich in der Studie STELLAR durch das Add-on Design um bereits therapierte Patient:innen handelt.

Für den Endpunkt Verbesserung der 6MWD ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils kombiniert mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie.

Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Sotatercept [Hazard Ratio (HR) (95 %-KI): 0,23 (0,12; 0,44); $p = < 0,001$]. Das Risiko zu versterben oder eine klinische Verschlechterung zu erfahren, beträgt etwa ein Viertel für die Patient:innen im Sotatercept-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm.

Für den Endpunkt Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder Tod ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils kombiniert mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie.

Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala

Für den Endpunkt Veränderung der Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala (Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala um 15 % der Skalenspannweite) zeigt sich kein Unterschied zwischen Sotatercept und Placebo.

Für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe gemäß Borg CR10-Skala ist der **Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils kombiniert mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie, **nicht belegt**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für die Krankheitssymptomatik anhand des Symptom-Items kardiopulmonale Symptome des pulmonalen arteriellen Hypertonie-Symptome und Auswirkungen (PAH-SYMPACT) und Gesundheitszustand [anhand der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale, VAS)] sind positive Effekte der Behandlung mit Sotatercept zu beobachten, die in den Responderanalysen jedoch keine statistische Signifikanz erreichen. Für die Krankheitssymptomatik anhand des Symptom-Items kardiovaskuläre Symptome des PAH-SYMPACT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Sotatercept [RR (95 %-KI): 1,48 (1,04; 2,11); p = 0,030].

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. In der Gesamtschau liegen positive Effekte und ein Zusatznutzen hinsichtlich der kardiovaskulären Symptome vor.

Somit ist für die patientenberichtete Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand anhand des Symptom-Items kardiopulmonale Symptome des PAH-SYMPACT und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ein **Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils kombiniert mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie, **nicht belegt**.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des Symptom-Items kardiovaskuläre Symptome des PAH-SYMPACT ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils kombiniert mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie.

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In Bezug auf die Auswirkungen auf die körperliche Funktion in Alltagssituationen berichten Patient:innen unter Sotatercept häufiger eine Verbesserung als im Placebo-Arm. Diese erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Für das Impact-Item „Kognitive/Emotionale Auswirkungen“ lässt sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Sotatercept und Placebo feststellen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand der Impact-Items des PAH-SYMPACT) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten und in der Gesamtschau liegt kein fazitrelevanter Zusatznutzen vor. Somit ist für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils kombiniert mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie, **nicht belegt**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen*Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

In der Studie STELLAR zeigt sich bei den Unerwünschten Ereignissen Gesamtraten kein Unterschied zwischen Sotatercept und Placebo.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Somit ist für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ein **Zusatznutzen** von Sotatercept gegenüber Placebo, jeweils kombiniert mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie, **nicht belegt**.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ableitung des Zusatznutzens für Sotatercept, in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH, für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie STELLAR. Diese Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

umfasst Patient:innen der WHO-FK II und III, behandelt mit stabiler, patientenindividuell optimierten PAH-Hintergrundtherapie als Mono- (4,0 %), Zweifachkombinations- (34,7 %) oder Dreifachkombinationstherapie (61,3 %). Etwa 40 % der Studienteilnehmer:innen erhielten aufgrund des bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadiums eine parenterale Prostazyklin-Therapie. Bei der Behandlung dieser Patient:innen wurden bereits alle weiteren verfügbaren Wirkansätze ausgeschöpft.

Die PAH ist trotz der aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen nach wie vor eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und letztlich tödlich verlaufende Erkrankung, die für betroffene Patient:innen mit einem hohen Leidensdruck einhergeht. Im Unterschied zu den aktuell verfügbaren Substanzklassen steht mit Sotatercept nun erstmals ein Wirkstoff zur Verfügung, der über die Behandlung der Symptome der PAH hinaus auch kausal in die Pathophysiologie der PAH eingreift. Dabei steuert Sotatercept einen neuen, bisher nicht verfolgten, 4. Signalweg an und ermöglicht sogar bei Patient:innen, die bisher verfügbare Therapieoptionen ausgeschöpft haben, umfangreiche klinisch relevante und für die Patient:innen unmittelbar spürbare Verbesserungen.

Durch eine Behandlung mit Sotatercept wird eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT erzielt. Hervorzuheben ist hier einerseits die erhebliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit der Patient:innen, welche sich unmittelbar in alltäglichen Funktionen und Aktivitäten widerspiegelt und andererseits die nachhaltige, erhebliche Reduktion des Mortalitätsrisikos. Mit Sotatercept kann nicht nur eine Verbesserung, sondern auch eine Verzögerung dieser progredienten chronischen Erkrankung erreicht werden. Die Patient:innen erleiden erheblich seltener eine klinische Verschlechterung.

Zusammenfassend handelt es sich bei Sotatercept, in Kombination mit einer patientenindividuell optimierten medikamentösen PAH-Hintergrundtherapie, für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, um eine hochwirksame und gut verträgliche Therapieoption. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Sotatercept im Vergleich zur zVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die PAH (WHO-Gruppe 1) ist eine seltene Unterform der Pulmonalen Hypertonie, die infolge verschiedener Grunderkrankungen auftreten kann; in den meisten Fällen (ca. 60 %) jedoch ohne bekannte Ursache (idiopathisch).

Die Entstehung der PAH ist auf komplexe Umbauprozesse (pulmonalvaskuläres Remodeling) in den Lungengefäßen zurückzuführen, die zur Verengung bis hin zum Verschluss des Gefäßlumens führen können.

Die klinische Belastung durch PAH ist nach wie vor beträchtlich, und die Mehrheit der Patient:innen leidet unter einer massiven Beeinträchtigung ihres täglichen Lebens. Die Auswirkungen der PAH auf die Lebensqualität nehmen mit dem Schweregrad der Erkrankung zu, da körperliche Leistungsfähigkeit und Selbständigkeit zunehmend verloren gehen.

Die Beurteilung des Schweregrads der PAH spielt eine wesentliche Rolle für die Prognoseabschätzung und das therapeutische Vorgehen. Da kein einzelner Parameter verfügbar ist, der für sich betrachtet eine zuverlässige Einschätzung der Krankheitsschwere und Prognose zulässt, ist stets eine umfassende Beurteilung von PAH-Patient:innen unter Berücksichtigung verschiedener klinischer, funktioneller, bildgebender, hämodynamischer und laborchemischer Parameter erforderlich. Der funktionelle Schweregrad der PAH wird nach Maßgabe der WHO in vier Klassen eingeteilt, basierend auf der Belastungstoleranz der Patient:innen. Die WHO-FK ist einer der stärksten Prädiktoren für das Überleben, sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch bei der Nachsorge, und eine Verschlechterung der WHO-FK ist ein Indikator für das Fortschreiten der Erkrankung.

Sotatercept, in Kombination mit anderen Therapien gegen PAH, ist für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der WHO-FK II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit angezeigt. Dabei kann Sotatercept ohne Umstellung der PAH-Medikation zu jeder Hintergrundtherapie und zu jedem Zeitpunkt im Therapieverlauf hinzugefügt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zielpopulation für Sotatercept in Kombination mit anderen PAH-Therapien bilden somit erwachsene PAH-Patient:innen der WHO-FK II und III.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die PAH ist trotz der bereits verfügbaren vasodilatatorischen Behandlungsoptionen nach wie vor eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und damit tödlich verlaufende Erkrankung, die für betroffene Patient:innen mit einem hohen Leidensdruck verbunden ist.

Zurzeit stehen mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE5i), einem löslichen Guanylatzyklase (Soluble Guanylate Cyclase, sGC)-Stimulator, Prostazyklin-Analoga und einem IP-Rezeptor-Agonisten fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung, welche einen der folgenden drei Signalwege ansteuern: den Endothelin-Signalweg, den Stickstoffmonoxid (NO)-Signalweg oder den Prostazyklin-Signalweg.

Die medikamentöse Ansteuerung einer der drei Signalwege ist seit mehr als zehn Jahren unverändert. PAH-Patient:innen können jeweils mit nur einem Präparat innerhalb eines Signalwegs behandelt werden. Zudem können sich diese Signalwege erschöpfen und die Wirksamkeit der Therapie herabsetzen. Zusammenfassend besteht nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an Behandlungsoptionen, insbesondere über die mit bisher verfügbaren Optionen ansprechbaren Signalwege hinaus.

Im Unterschied zu den aktuell verfügbaren Substanzklassen steht mit Sotatercept nun erstmals ein Wirkstoff zur Verfügung, der über die Behandlung der Symptome der PAH hinaus auch kausal in die Pathophysiologie der PAH eingreift. Die Wirkung bisheriger Arzneimittel ist primär vasodilatatorisch und zielt auf die PAH-assoziierte Gefäßverengung ab. Der Wirkmechanismus von Sotatercept beruht auf der Hemmung des proliferationsfördernden Aktivin-Signalwegs und liegt damit außerhalb der mit bisher verfügbaren Arzneimitteln angesteuerten Signalwege. Das Ziel der Wirkung über den Aktivin-Signalweg ist die Wiederherstellung eines Gleichgewichts zwischen pro- und antiproliferativen Signalen, welche ein pulmonalvaskuläres Remodeling der Lungengefäße bewirkt und das Fortschreiten der PAH zu drosseln bzw. gar umzukehren vermag.

Selbst Patient:innen, die bereits eine Maximaltherapie (d. h. eine Dreifachkombinationstherapie) für ihre PAH-Erkrankung erhalten, profitieren von einer zusätzlichen Gabe von Sotatercept im Sinne einer Verbesserung der PAH-assoziierten Morbidität sowie Mortalität.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III	580-7.850
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III	Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III	Erheblich	580-7.850
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III	1. Jahr: 169.923,16 € - 169.924,16 € Folgejahre: 172.384,02 € - 172.385,02 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II	Ambrisentan	Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-	1. Jahr: 18.281,33 € - 19.137,99 € Folgejahre: 18.281,33 € - 19.056,59 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	und III	Bosentan	FK II und III	1. Jahr: 18.135,74 € Folgejahre: 18.191,34 €
		Macitentan		19.115,54 €
		Sildenafil		6.726,22 €
		Tadalafil		4.785,35 €
		Iloprost		1. Jahr: 46.013,81 € - 67.050,72 € Folgejahre: 42.473,81 € - 63.510,72 €
		Epoprostenol		1. Jahr: 127.084,91 € - 200.584,96 € Folgejahre: 118.212,55 € - 191.712,60 €
		Treprostinil s.c.		1. Jahr: 107.913,58 € - 181.235,93 € Folgejahre: 107.913,58 € - 181.235,93 €
		Treprostinil i.v.		1. Jahr: 204.849,66 € - 402.359,84 € Folgejahre: 195.977,30 € - 393.487,48 €
		Selexipag		1. Jahr: 32.961,33 € - 47.790,19 € Folgejahre: 32.341,09 € - 38.099,31 €
		Riociguat		1. Jahr: 19.076,26 € - 19.519,73 € Folgejahre: 19.004,02 € - 19.510,42 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Diagnostik

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.

Anforderung an die Qualifikation des medizinischen Fachpersonals

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

Anforderung an die Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

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

Empfohlene Initialdosis

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

Die Behandlung wird mit einer Einzeldosis von 0,3 mg/kg initiiert.

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 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.

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen***Erythrozytose***

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

Schwere Thrombozytopenie

Bei Patienten, die zusätzlich eine Prostazyklin-Infusion erhielten, wurde häufiger über Thrombozytopenie berichtet (21,5 %) als bei Patienten, die keine Prostazyklin-Infusion erhielten (3,1 %). Eine schwere Thrombozytopenie kann das Risiko von Blutungsereignissen erhöhen.

Schwerwiegende Blutungen

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.

Es wurden aus dem genehmigten **EU Risk Management Plan, 27.06.24 V.1** keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen für Sotatercept festgelegt. Daher sind nur die routinemäßigen Maßnahmen zu Risikominimierung erforderlich.