

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotatercept (WINREVAIR®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Zielsignalwege etablierter PAH-Behandlungsoptionen	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Sotatercept	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ActRIIA/B	Aktivin-Rezeptor Typ IIA/B
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMP	Bone Morphogenetic Protein (knochenmorphogenetisches Protein)
BMPRII	Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II (knochenmorphogenetischer Proteinrezeptor Typ II)
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate (zyklisches Adenosinmonophosphat)
cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate (zyklisches Guanosinmonophosphat)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ET _{A/B}	Endothelin-Rezeptor A/B
FK	Funktionsklasse
GDF	Growth Differentiation Factor
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
IP	Prostazyklin-Rezeptor
NO	Stickstoffmonoxid
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase-Typ-5
PZN	Pharmazentralnummer
sGC	Soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase)
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor- β (Transforming Growth Factor β)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sotatercept
Handelsname:	WINREVAIR®
ATC-Code:	C02KX06
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19158442	EU/1/24/1850/001	45 mg	1 Durchstechflasche im Set
19159281	EU/1/24/1850/002	45 mg	2 Durchstechflaschen im Set
19159298	EU/1/24/1850/003	60 mg	1 Durchstechflasche im Set
19159306	EU/1/24/1850/004	60 mg	2 Durchstechflaschen im Set
PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene und schwere Form der präkapillären Druckerhöhung in den Lungengefäßen. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch Umbauprozesse und Funktionsstörungen der Lungengefäße und geht mit Dyspnoe, Erschöpfung, eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit und deutlich reduzierter Lebenserwartung einher. In den letzten 30 Jahren wurden mehrere Arzneimittel mit vorwiegend vasodilatatorischen Eigenschaften für die Behandlung der PAH entwickelt, die auf die Endothelin-, Stickstoffmonoxid- und Prostazyklin-Signalwege abzielen (Abbildung 2-1):

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA),
- Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE-5)-Inhibitoren,
- Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC),
- Prostazyklin-Analoga und
- Prostazyklin-Rezeptor (IP)-Agonisten.

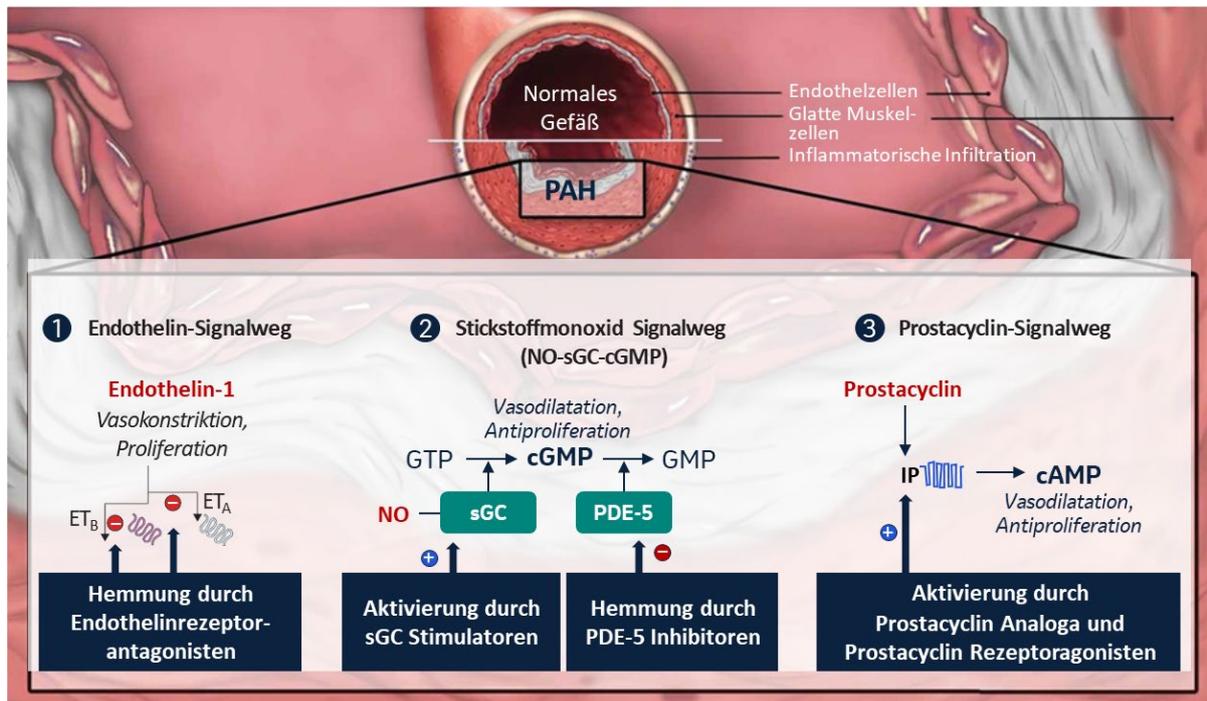


Abbildung 2-1: Zielsignalwege etablierter PAH-Behandlungsoptionen

cAMP: Cyclic Adenosine Monophosphate (zyklisches Adenosinmonophosphat); cGMP: Cyclic Guanosine Monophosphate (zyklisches Guanosinmonophosphat); $ET_{A/B}$: Endothelin-Rezeptor A/B; GMP: Guanosinmonophosphat; GTP: Guanosintriphosphat; IP: Prostacyclin-Rezeptor; sGC: Soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase); NO: Stickstoffmonoxid; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; PDE-5: Phosphodiesterase-Typ-5

Quelle: Modifiziert nach (1)

Eine initiale oder sequenzielle Kombination aus zwei oder drei dieser Wirkstoffe vermag gemäß den aktuellen Leitlinien die körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern und die Zeit zur klinischen Verschlechterung zu verzögern. Diese Wirkstoffe zielen jedoch nicht auf die grundlegenden Treiber der pulmonalvaskulären Umbauprozesse ab.

Mit Sotatercept, steht erstmals ein Vertreter einer neuen Substanzklasse, der Aktivin-Signalweg-Inhibitoren, zur Verfügung. Dieser weist eine hohe Selektivität für Aktivin-A auf, ein dimeres Glykoprotein, das zur Liganden-Superfamilie des Transformierenden Wachstumsfaktor- β (Transforming Growth Factor β , TGF- β) gehört. Dabei bindet Aktivin-A an den Aktivin-Rezeptor Typ IIA (ActRIIA), welcher Schlüsselsignale bei Inflammation, Zellproliferation, Apoptose und Gewebemöostase reguliert (2).

Bei PAH-Patient:innen sind die Aktivin-A-Spiegel erhöht. Die Bindung von Aktivin an ActRIIA fördert die proliferative Signalübertragung, während die Signalübertragung des antiproliferativen knochenmorphogenetischen Proteinrezeptors Typ II (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II, BMPRII) abnimmt (Abbildung 2-2). Das Ungleichgewicht der ActRIIA-BMPRII-Signalübertragung, die der PAH zugrunde liegt, führt zu einer Hyperproliferation von vaskulären Zellen, was eine pathologische Umgestaltung der Pulmonalarterienwand und eine Verengung des Arterienlumens zur Folge hat. Es kommt zu

einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands und zu einem erhöhten Lungenarteriendruck sowie zu einer rechtsventrikulärer Dysfunktion (2).

Sotatercept ist ein rekombinantes, homodimeres Fusionsprotein, das aus der extrazellulären Domäne des ActRIIA und der Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 besteht: ActRIIA-Fc-Fusionsprotein. Sotatercept fungiert als Ligandenfalle, die Aktivin A und andere Liganden für ActRIIA bindet, und somit die Aktivin-Signalübertragung hemmt. Infolgedessen gleicht Sotatercept die pro-proliferative (ActRIIA/Smad2/3-vermittelt) und anti-proliferative (BMPRII/Smad1/5/8-vermittelt) Signalübertragung aus, um die vaskuläre Proliferation zu modulieren (Abbildung 2-2) (2).

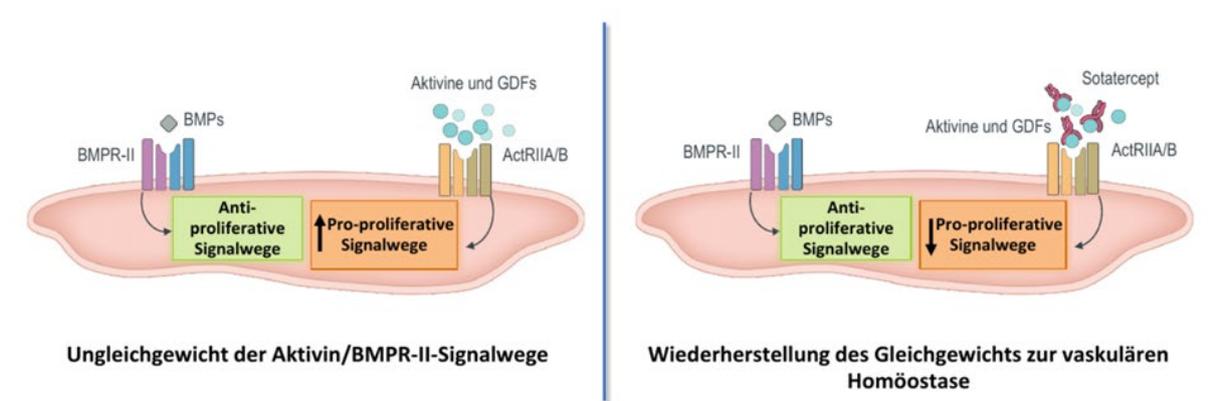


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Sotatercept

ActRIIA/B: Aktivin-Rezeptor Typ IIA/B; BMP: Bone Morphogenetic Protein (knochenmorphogenetisches Protein); BMPRII: Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II (knochenmorphogenetischer Proteinrezeptor Typ II); GDF: Growth Differentiation Factor

Quellen: (3, 4)

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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). (2)	ja	22.08.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 gemachten Angaben entstammen der Fachinformation für Sotatercept (2).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Weitere Informationen (Wortlaut der Anwendungsgebiete) wurden der jeweiligen Fachinformation bzw. den Angaben aus dem Community Register der Europäischen Kommission, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

Der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC)-Code wurde der amtlichen Fassung der "Lists of temporary ATC/DDDs alterations" der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (gültige Implementierung in 2025 vorgesehen; Abrufbar unter: https://atcddd.fhi.no/filearchive/documents/1_temporary_and_final_atc_and_ddd_final.xlsx) und der Fachinformation entnommen (2).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Humbert M. Viewpoint: activin signalling inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2023;62(5).
2. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation Winrevair® (Sotatercept) 45 mg/- 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: August 2024. 2024.
3. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
4. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1204-15.