

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sotatercept (WINREVAIR®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3A

Pulmonale Arterielle Hypertonie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 13.09.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 12 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 12 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 13 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 13 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 22 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 28 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 31 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 32 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 33 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 33 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 39 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 39 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 46 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 55 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 58 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 67 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 70 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 73 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 74 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 76 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 76 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 87 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 88 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 88 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 90 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 90 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 90 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 90 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 92 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: In der Studie STELLAR zulässige patientenindividuelle Therapieoptionen..... | 10 |
| Tabelle 3-2: WHO-Funktionsklassen der PAH..... | 18 |
| Tabelle 3-3: Risikostratifizierung nach dem 3-Stufen-Modell | 19 |
| Tabelle 3-4: Risikostratifizierung nach dem 4-Stufen-Modell | 20 |
| Tabelle 3-5: Zeitpunkt der Erstzulassung der in Deutschland verfügbaren PAH-Arzneimittel..... | 24 |
| Tabelle 3-6: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen | 29 |
| Tabelle 3-7: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen in den nächsten 5 Jahren..... | 31 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 31 |
| Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 32 |
| Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 40 |
| Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 44 |
| Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 47 |
| Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 56 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 59 |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 64 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 65 |
| Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 68 |
| Tabelle 3-18: Erstattung von PAH-Arzneimitteln im stationären Bereich | 72 |
| Tabelle 3-19 Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,3 mg/kg..... | 78 |
| Tabelle 3-20: Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,7 mg/kg..... | 79 |
| Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 91 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 6MWD | 6-minutes-walking-distance (6-Minuten-Gehstrecke) |
| Abs. | Absatz |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ARMM | Additional Risk Minimisation Measure (zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme) |
| BMPRII | Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II (knochenmorphogenetischer Proteinrezeptor Typ II) |
| BNP | Brain Natriuretic Peptide |
| cGMP | Cyclic Guanosine Monophosphate (zyklisches Guanosinmonophosphat) |
| CI | Cardiac Index (Herzindex) |
| cMRT | Kardiale Magnetresonanztomographie |
| COMPERA | Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension |
| CTEPH | Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESC | European Society of Cardiology |
| ERA | Endothelin-Rezeptor-Antagonist |
| ERS | European Respiratory Society |
| EU | Europäische Union |
| FK | Funktionsklasse |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| Hb | Hämoglobin |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) |
| InEK | Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus |

| Abkürzung | Bedeutung |
|----------------------|--|
| InGef | Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH |
| IP-Rezeptor | Prostazyklin-Rezeptor |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| i.v. | Intravenös |
| KG | Körpergewicht |
| MAH | Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen) |
| mPAP | Mean Pulmonary Artery Pressure (mittlerer pulmonal-arterieller Druck) |
| n.a. | Not available (nicht verfügbar) |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| NT-proBNP | N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide |
| NUB | Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| PAH | Pulmonale arterielle Hypertonie |
| PAH-SYMPACT | Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact Questionnaire |
| PAWP | Pulmonary Arterial Wedge Pressure (pulmonal-arterieller Verschlussdruck) |
| PCH | Pulmonary Capillary Hemangiomatosis (pulmonale kapilläre Hämangiomatose) |
| PDE5i | Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor |
| peak VO ₂ | Höchster Wert der maximalen Sauerstoffaufnahme |
| PH | Pulmonale Hypertonie |
| PPHN | Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen |
| PSUR | Periodic Safety Update Report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht) |
| PV | Pharmakovigilanz |
| PVOD | Pulmonary Veno-Occlusive Disease (pulmonale veno-okklusive Erkrankung) |
| PVR | Pulmonary Vascular Resistance (pulmonal-vaskulärer Widerstand) |
| RA | Right Atrium (rechter Vorhof) |
| RAP | Right Atrial Pressure (rechter Vorhofdruck) |
| RMP | Risikomanagement-Plan |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---------------------|--|
| RVEF | Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion |
| RVESVI | Rechtsventrikulärer Endsystolischer Volumenindex |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| sGC | Soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase) |
| sPAP | Systolic Pulmonary Arterial Pressure (systolischer Pulmonalarteriendruck) |
| SVI | Schlagvolumenindex |
| SvO ₂ | Mixed Venous Oxygen Saturation (gemischt-venöse Sauerstoffsättigung) |
| s.c. | Subkutan |
| TAPSE | Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion |
| TEAE | Treatment-Emergent Adverse Events (Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse) |
| ULN | Upper Limit of Normal (obere Normgrenze) |
| VE/VCO ₂ | Atemäquivalent für CO ₂ |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| WU | Wood Unit (Wood-Einheit) |
| ZE | Zusatzentgelt |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Sotatercept wurde am 22. August 2024 von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA), in Kombination mit anderen Therapien gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), für die Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Funktionsklasse

(FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zugelassen. Bei der PAH handelt es sich um eine seltene Erkrankung, weshalb Sotatercept (WINREVAIR®) von der Europäische Kommission der Orphan-Status für die Behandlung der PAH erteilt wurde (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte für Sotatercept als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine „patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie“ fest, „unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Gesundheitszustandes und folgender Therapien:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost)
- Selektive Prostazyklin-Rezeptor (IP-Rezeptor)-Agonisten (Selexipag)
- Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (Riociguat)“ (2).

Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt. Neben den vom G-BA benannten Wirkstoffen werden außerdem die Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol als Teil der zVT betrachtet. Diese sind für die Behandlung von PAH-Patient:innen der WHO-FK III (Treprostinil) bzw. III-IV (Epoprostenol) zugelassen und gemäß der aktuell gültigen medizinischen Leitlinie für Patient:innen empfohlen, die bereits mit einem ERA und einem Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor (PDE5i) in Kombination nicht zufriedenstellend therapiert sind (3).

Patient:innen der Studie STELLAR zu Sotatercept wiesen unterschiedliche Zeiträume zwischen der PAH-Diagnose und Studieneinschluss auf, wodurch die Patient:innen zu Studienbeginn im Schnitt seit 8,8 Jahren diagnostiziert waren. Die eingeschlossenen PAH-Patient:innen erhielten zu Studienbeginn mehrheitlich bereits eine dreifache Kombinationstherapie, einschließlich parenteraler Prostazykline.

Die Wirkstoffe, welche in der Studie STELLAR im Rahmen der patientenindividuell optimierten Therapie der PAH zulässig waren, sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: In der Studie STELLAR zulässige patientenindividuelle Therapieoptionen

| In der Studie STELLAR verfügbare Therapieoptionen | |
|---|--------------|
| Endothelin-Rezeptor-Antagonisten | Ambrisentan |
| | Bosentan |
| | Macitentan |
| Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren | Sildenafil |
| | Tadalafil |
| Prostazyklin-Analoga | Iloprost |
| | Epoprostenol |
| | Treprostinil |
| Selektive IP-Rezeptor-Agonisten | Selexipag |
| Stimulator der sGC | Riociguat |
| IP-Rezeptor: Prostazyklin-Rezeptor; sGC: Soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase) | |
| Quelle: (4) | |

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 14. März 2023 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung: 2022-B-349) zum Wirkstoff Sotatercept gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zwischen dem G-BA und der MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) statt. Gegenstand der Beratung war die Bestimmung der zVT für das Anwendungsgebiet erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III. Die zVT wurde vom G-BA wie folgt definiert:

„Patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien, des Gesundheitszustandes und folgender Therapien:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan)
- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- Prostazyklin-Analoga (Iloprost)
- Selektive IP-Rezeptor-Agonisten (Selexipag)

- Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (Riociguat)“ (2).

Der Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch ist zu entnehmen, dass sich aus der verfügbaren Evidenz keine Standardtherapie für die angestrebte Behandlungssituation ableiten lässt. Die zVT besteht dementsprechend „aus einer patientenindividuellen Therapie bei gegebener Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen medikamentösen Behandlungsoptionen“. Die zVT schließt außerdem „eine Dosisoptimierung der bestehenden Therapie, sofern diese noch angezeigt ist, oder einen Wirkstoffwechsel, sofern sinnvoll oder auch Kombinationstherapien der verschiedenen Wirkstoffe, wenn zugelassen und angezeigt“ mit ein.

Der G-BA weist darauf hin, dass die ausschließlich parenteral zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol nicht grundsätzlich als zVT-Optionen angesehen werden, obwohl diese für die Behandlung der PAH der WHO-FK III zugelassen sind, mit der Begründung, „dass die kontinuierliche, subkutane oder intravenöse Anwendung von Prostazyklin-Analoga in der Regel erst bei einer fortgeschrittenen Krankheit eingesetzt wird“ (2).

Gemäß der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und European Respiratory Society (ERS) aus dem Jahr 2022 sind parenterale Prostazyklin-Analoga für Patient:innen empfohlen, die bereits mit einer Kombination aus einem ERA und einem PDE5i nicht zufriedenstellend therapiert sind und ein intermediär-hohes oder gar ein hohes Risikoprofil aufweisen. Diese Empfehlung umfasst auch Patient:innen der WHO-FK III mit entsprechendem Risikoprofil (3). Dabei ist anzumerken, dass die WHO-FK einer der wichtigsten Faktoren ist und zu einer abschließenden Bewertung des Schweregrades der PAH-Erkrankung beiträgt. Allerdings sind auch weitere Faktoren ebenfalls zu berücksichtigen. Entsprechend der multifaktoriellen Risikokalkulations-Algorithmus kann eine Therapie mit Treprostinil oder Epoprostenol für PAH-Patient:innen in der WHO-FK III durchaus indiziert sein (siehe Abschnitt 3.2.1). Zudem ist zu berücksichtigen, dass sich Patient:innen aufgrund der Hinzunahme von Prostazyklin-Analoga hinsichtlich der WHO-FK verbessern können, was dazu führt, dass Prostazyklin-Analoga dauerhafter Bestandteil des Medikationsplans ist.

Das Anwendungsgebiet von Sotatercept umfasst PAH-Patient:innen der WHO-FK II und III und somit auch Patient:innen, für die die parenterale Gabe von Prostazyklin-Analoga aufgrund der bestehenden unzureichenden PAH-Therapie angezeigt ist. Im Sinne der Leitlinienempfehlung und aufgrund des Stellenwerts der parenteralen Prostazyklin-Therapie für Patient:innen, bei denen andere verfügbare PAH-Behandlungsoptionen bereits Anwendung gefunden haben, werden die intravenös bzw. subkutan zu verabreichenden Prostazyklin-Analoga Treprostinil und Epoprostenol als Teil der zVT betrachtet.

Zu dieser Einschätzung kam auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Nutzenbewertungsbericht zu Selexipag (5): „Epoprostenol und Treprostinil sind im Anwendungsgebiet von Selexipag (für Patienten mit WHO-FK III) zugelassen, und kommen damit grundsätzlich als mögliche Therapieoptionen einer patientenindividuell optimierten medikamentösen Therapie infrage.“

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Sotatercept entnommen (6). Die Benennung und Begründung der zVT erfolgten anhand der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs vom 14. März 2023 (Beratungsanforderung: 2022-B-349) (2) sowie anhand der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie aus dem Jahr 2022 (3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency (EMA). EU/3/20/2369: Orphan designation for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2369>. [Zugriff am: 11.07.2024]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-349. Sotatercept zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse II und III. 2023.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2022;61(1).
4. Merck Sharp & Dohme LLC. Rahway, NJ, USA. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH 2023.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung - A16-36 Selexipag (pulmonal arterielle Hypertonie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2016. Verfügbar unter:

https://www.iqwig.de/download/a16-36_selexipag_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf
[Zugriff am: 11.07.2024]

6. 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH)

Die pulmonale Hypertonie (PH) umfasst eine heterogene Gruppe schwerer Erkrankungen, die durch Umbauprozesse im pulmonalen Gefäßsystem und einem daraus resultierenden Anstieg des Blutdrucks in den Pulmonalarterien charakterisiert sind. Infolge der Druckerhöhung im Lungenkreislauf nimmt die Rechtsherzbelastung zu, was zur Rechtsherzinsuffizienz und letztlich zum Tod führen kann (1, 2).

Entscheidend für die Definition der PH ist ein erhöhter mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mean Pulmonary Artery Pressure, mPAP) von ≥ 20 mmHg in Ruhe, welcher invasiv im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen wird.

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterscheidet fünf Gruppen der PH, basierend auf dem zugrunde liegenden Pathomechanismus (3, 4):

- WHO-Gruppe 1: Pulmonale arterielle Hypertonie
- WHO-Gruppe 2: PH assoziiert mit einer Linksherzerkrankung
- WHO-Gruppe 3: PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
- WHO-Gruppe 4: PH assoziiert mit Obstruktionen der Lungenarterien
- WHO-Gruppe 5: PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz der PH in der Weltbevölkerung bei rund 1 % – in der Altersgruppe der über 65-Jährigen ist sie aufgrund der Zunahme von kardialen und pulmonalen Grunderkrankungen deutlich höher. Die häufigsten Fälle einer PH treten im Zusammenhang mit Linksherzerkrankungen, gefolgt von Lungenerkrankungen auf (3, 5).

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

Die PAH (WHO-Gruppe 1) ist eine seltene Form der PH, die infolge verschiedener Grunderkrankungen entstehen kann, in den meisten Fällen jedoch ohne bekannte Ursache (idiopathisch) auftritt (6). Nach Angaben des Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA), einem europäischen PH-Register, betrug die Inzidenz der PAH in Deutschland im Jahr 2014 3,9 pro eine Million Erwachsener, die Prävalenz lag bei 25,9 pro eine Million Erwachsener. Obwohl die PAH ursprünglich als eine Erkrankung galt, die vorwiegend junge Personen betrifft, lag der Altersdurchschnitt in Deutschland zum Zeitpunkt der Diagnose zuletzt bei 64 Jahren (7).

Gemäß der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie werden folgende Formen der PAH unterschieden (3):

- Idiopathische PAH
 - Non-Responder auf Vasoreagibilitätstest
 - Akute Responder auf Vasoreagibilitätstest
- Hereditäre PAH
- Medikament- oder Toxin-induzierte PAH
- PAH assoziiert mit:
 - Bindegewebserkrankungen
 - Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion
 - Pfortaderhochdruck
 - Angeborenen Herzfehlern
 - Schistosomiasis
- PAH mit offensichtlichen Hinweisen auf eine pulmonalvenöse/kapilläre Beteiligung [pulmonale veno-okklusive Erkrankung (Pulmonary Veno-Occlusive Disease, PVOD); pulmonale kapilläre Hämangiomatose (Pulmonary Capillary Hemangiomatosis, PCH)]
- Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

Auswertungen von PAH-Registern zufolge ist die idiopathische PAH mit rund 50-60 % der Fälle der häufigste PAH-Subtyp, gefolgt von PAH in Verbindung mit Bindegewebserkrankungen, angeborenen Herzfehlern und Pfortaderhochdruck (3).

Die PAH zählt zu den präkapillären Formen der PH, da die Umbauprozesse, die der Erkrankung zugrunde liegen, vor allem die präkapillären Lungengefäße betreffen. Zur Abgrenzung von postkapillären Formen der PH erfordert die Diagnose der PAH neben einem mPAP von ≥ 20 mmHg einen pulmonal-arteriellen Verschlussdruck (Pulmonary Arterial Wedge Pressure, PAWP) von ≤ 15 mmHg sowie einen pulmonal-vaskulären Widerstand (Pulmonary Vascular Resistance, PVR) von ≥ 2 Wood-Einheiten (Wood Unit, WU). Zusätzlich müssen andere Ursachen einer präkapillären PH, wie beispielsweise eine Lungenerkrankung oder eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), ausgeschlossen werden (3).

Die hämodynamischen Kriterien zur Definition einer PAH wurden zuletzt auf dem 6. World Symposium on Pulmonary Hypertension im Jahr 2018 angepasst. So wurde der Grenzwert für den mPAP von 25 mmHg auf 20 mmHg herabgesetzt. Diese Änderung wurde auch in die aktuellen Leitlinien aufgenommen (3). Bisher liegen jedoch keine Daten zur Wirksamkeit der für die PAH zugelassenen Arzneimittel bei Patient:innen mit einem mPAP < 25 mmHg vor. Für diese Patient:innen ist die Wirksamkeit einer medikamentösen PAH-Therapie daher nicht erwiesen (3).

Pathophysiologie der PAH

Die Entstehung der PAH ist auf komplexe Umbauprozesse in den Lungengefäßen zurückzuführen, die zur Verengung bis hin zum Verschluss des Gefäßlumens führen können. Diese Veränderungen (auch bezeichnet als pulmonalvaskuläres Remodeling) sind unter anderem auf eine gesteigerte proliferative Aktivität der Endothelzellen und Zellen der glatten Gefäßmuskulatur zurückzuführen, welche mit einer Hypertrophie aller Schichten (Intima, Media und Adventitia) der Lungengefäße einhergeht (8-10).

Neben den strukturellen Umbauprozessen spielt die Dysfunktionalität des pulmonalen Endothels eine zentrale Rolle in der Pathogenese der PAH. Die endotheliale Dysfunktion ist durch ein Ungleichgewicht zwischen gefäßerweiternden und -verengenden Signalwegen gekennzeichnet und hat eine verstärkte Vasokonstriktion zur Folge. Zusätzlich begünstigen inflammatorische Prozesse den fortschreitenden Gefäßumbau. So wurden beispielsweise Immuneinfiltrate im Bereich der Gefäßläsionen sowie erhöhte Konzentrationen an zirkulierenden Zytokinen bei PAH-Patient:innen beobachtet (1, 8).

Die Ursachen für die pathologischen Veränderungen der Lungengefäße sind multifaktoriell und nicht vollständig geklärt. Unter anderem stehen genetische Faktoren in Zusammenhang mit der PAH-Entstehung, insbesondere Mutationen im knochenmorphogenetischen Proteinrezeptor Typ II (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II, BMPRII)-Gen, welche für bis zu 75 % der familiären PAH-Fälle und 25 % der Fälle von vermeintlich idiopathischer PAH verantwortlich sind. Zudem fördern Autoimmunerkrankungen, wie die systemische Sklerose und auch manche Infektionen, beispielweise mit dem HIV, vaskuläre Umbauprozesse und dadurch die Entstehung einer PAH (5, 11). Dabei sind Autoimmunerkrankungen mit rund 25 %

eine häufige Ursache der PAH, während die HIV-assoziierte PAH in Deutschland äußerst selten auftritt (7). Die Einnahme bestimmter Arzneimittel, darunter Appetitzügler und Methamphetamine, steht Studien zufolge ebenfalls mit der Entwicklung einer PAH in Verbindung (3). Die meisten Fälle (ca. 50-60 %) der PAH sind jedoch idiopathisch, das heißt sie entstehen ohne erkennbare Ursache (3).

Symptomatik der PAH

Das klinische Bild der PAH ist unspezifisch und hauptsächlich auf die fortschreitende rechtsventrikuläre Dysfunktion zurückzuführen. Das Kardinalsymptom der PAH ist – wie bei allen Formen der PH – eine progrediente Belastungsdyspnoe, die im Laufe der Erkrankung bei zunehmend geringerer körperlicher Anstrengung auftritt. Zu den frühen Anzeichen einer PAH zählen außerdem rasche Ermüdung und Erschöpfung. Im Verlauf der Erkrankung kommen weitere Symptome hinzu, wie beispielsweise Atemnot beim Bücken (Bendopnoe), Palpitationen, periphere Ödeme und damit verbundene Gewichtszunahme, Hämoptysen, sowie Präsynkopen und Synkopen, welche im fortgeschrittenen Stadium bereits bei geringfügiger Anstrengung auftreten können. Neben den körperlichen Manifestationen der PAH sind zudem Symptome von Depressionen und Angstzuständen bei den betroffenen Patient:innen weit verbreitet.

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik vergehen oft mehrere Jahre, bis die Diagnose einer PAH gesichert ist (3, 12, 13).

Diagnose der PAH

Besteht aufgrund der Symptomatik bzw. Anamnese ein Verdacht auf eine PH, wird gemäß den aktuellen Leitlinien zunächst eine echokardiographische Untersuchung empfohlen. Diese dient der Abklärung einer Rechtsherzbelastung, welche einen indirekten Hinweis auf das Vorliegen einer PH liefert. Stützt der echokardiographische Befund den Verdacht auf eine PH, sind weitere Untersuchungen wie Röntgen und Computertomographie des Thorax sowie Lungenfunktionstests erforderlich, um eine PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen (WHO-Gruppe 2) oder Lungenerkrankungen (WHO-Gruppe 3) zu diagnostizieren. Bei fehlendem Hinweis auf eine Linksherz- oder Lungenerkrankung ist eine Lungenzintigraphie zur Differentialdiagnose einer CTEPH (WHO-Gruppe 4) indiziert. Ist der Befund unauffällig und eine CTEPH somit ausgeschlossen, sollte eine PAH vermutet werden, insbesondere wenn zusätzlich Grunderkrankungen oder Risikofaktoren vorliegen, die bekanntermaßen mit einer PAH assoziiert sind, wie z. B. eine positive Familienanamnese, Bindegewebserkrankungen, eine HIV-Infektion, oder die Einnahme bestimmter Arzneimittel (3, 14).

Die Diagnosesicherung der PAH erfolgt mittels invasiver Rechtsherzkatheteruntersuchung, welche auch Aufschluss über den Schweregrad der Erkrankung gibt. Im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung wird zudem eine Vasoreagibilitätstestung mit inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) oder Iloprost empfohlen, um Patient:innen zu identifizieren, die von einer Therapie mit hochdosierten Kalziumantagonisten profitieren könnten (3, 14). Dies betrifft jedoch weniger als 10 % der PAH-Patient:innen ((3, 14).

Schweregrad und Risikostratifizierung der PAH

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 (3, 14).

Analysen von Registerdaten zeigten, dass die WHO-FK, die 6-Minuten-Gehstrecke (6-minutes-walking-distance, 6MWD), sowie die Serumkonzentration des Hormons Brain Natriuretic Peptide (BNP) bzw. dessen Vorstufe, das sogenannte N-terminale-pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), zu den stärksten prognostischen Prädiktoren zählen (3, 15-17). Eine regelmäßige Bewertung dieser Parameter ist entsprechend der aktuellen Leitlinien bei Diagnosestellung und anschließend alle drei bis sechs Monate empfohlen, sowie im Falle einer klinischen Verschlechterung (3).

WHO-Funktionsklasse

Der funktionelle Schweregrad der PAH wird nach Maßgabe der WHO in vier Klassen eingeteilt, basierend auf der Belastungstoleranz der Patient:innen (Tabelle 3-2). 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 (3, 18-20).

Eine regelmäßige klinische Evaluation des Zustands der Patient:innen liefert wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich der Krankheitsprogression. Dabei ist eine Verbesserung, wie auch Verschlechterung der klinischen, hämodynamischen und Labor-Parameter von Arztbesuch zu Arztbesuch möglich. Die Verschlechterung der WHO-FK gilt als eines der alarmierendsten Anzeichen für das Fortschreiten der Krankheit, das weitere Untersuchungen nach sich ziehen und ggf. die Anpassung oder auch Therapieeskalation der medikamentösen PAH-Therapie veranlassen sollte.

Tabelle 3-2: WHO-Funktionsklassen der PAH

| WHO-FK | Definition |
|--|---|
| WHO-FK I | Patient:innen mit PH ohne eingeschränkte körperliche Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope. |
| WHO-FK II | Patient:innen mit PH mit geringfügiger Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope. |
| WHO-FK III | Patient:innen mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale körperliche Aktivität führt zu unangemessener Dyspnoe oder Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope. |
| WHO-FK IV | Patient:innen mit PH, die keinerlei körperliche Aktivität ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Erschöpfung können bereits in Ruhe vorhanden sein. Die Beschwerden nehmen bei jeglicher körperlichen Aktivität zu. |
| FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; PH: Pulmonale Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Quelle: (3) | |

Risikostratifizierung

Gemäß der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie sollte bei Diagnosestellung eine Risikostratifizierung der PAH-Patient:innen anhand eines dreistufigen Modells (niedriges, intermediäres und hohes Risiko) erfolgen, welches alle verfügbaren Parameter – unter besonderer Berücksichtigung der WHO-FK, der 6MWD, der BNP/NT-proBNP-Konzentration und der Hämodynamik – miteinbezieht (3). Die Kriterien zur Risikobeurteilung nach dem Drei-Stufen-Modell sowie die geschätzte 1-Jahres-Mortalität der jeweiligen Risikogruppen sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Risikostratifizierung nach dem 3-Stufen-Modell

| Prognoseparameter (Geschätzte 1- Jahres-Mortalität) | Niedriges Risiko (< 5 %) | Intermediäres Risiko (5-20 %) | Hohes Risiko (> 20 %) |
|---|--|---|---|
| Zeichen einer Rechts- herzinsuffizienz | Nicht vorliegend | Nicht vorliegend | Vorliegend |
| Progression der Beschwerden | nein | langsam | schnell |
| Synkopen | nein | Gelegentliche Synkopen ^a | Wiederholte Synkopen ^b |
| WHO-FK | I, II | III | IV |
| 6-Minuten- Gehstrecke | > 440 m | 165-440 m | < 165 m |
| Spiroergometrie | Peak VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % des Sollwerts) VE/VCO ₂ slope < 36 ng/l | Peak VO ₂ 11-15 ml/min/ kg (35-65 % des Soll- werts) VE/VCO ₂ slope 36-44 ng/l | Peak VO ₂ < 11 ml/min/ kg (< 35 % des Soll- werts) VE/VCO ₂ slope > 44 ng/l |
| BNP/NT-proBNP | BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l | BNP < 50-800 ng/l NT-proBNP < 300-1.100 ng/l | BNP > 800 ng/l NT-proBNP > 1.100 ng/l |
| Echokardiographie | RA-Fläche < 18 cm ² TAPSE/sPAP > 0,32 mm/mmHg Kein Perikarderguss | RA-Fläche 18-26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19- -0,32 mm/mmHg Kleiner Perikarderguss | RA-Fläche > 26 cm ² TAPSE/sPAP < 0,19 mm/mmHg Mäßiger bis großer Perikarderguss |
| cMRT | RVEF > 54 % SVI > 40 ml/m ² RVESVI < 42 ml/m ² | RVEF 37--54 % SVI 26-40 ml/m ² RVESVI < 42--54 ml/m ² | RVEF < 37 % SVI < 26 ml/m ² RVESVI > 54 ml/m ² |
| Hämodynamik | RAP < 8 mmHG CI ≥ 2,5 l/min/m ² SVI > 38 ml/m ² SvO ₂ > 65 % | RAP 8-14 mmHG CI 2,0-2,4 l/min/m ² SVI 31-38 ml/m ² SvO ₂ 60-65 % | RAP > 14 mmHG CI < 2,0 l/min/m ² SVI < 31 ml/m ² SvO ₂ < 60 % |

a: Gelegentliche Synkope bei starker Belastung oder gelegentliche orthostatische Synkope bei stabilen Patient:innen

b: Wiederholte Synkopen auch bei geringer oder normaler körperlicher Aktivität

BNP: Brain Natriuretic Peptide; CI: Cardiac Index (Herzindex); cMRT: Kardiale Magnetresonanztomographie; EKG: Elektrokardiogramm; FK: Funktionsklasse; NT-proBNP: N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide; peak VO₂: Höchster Wert der maximalen Sauerstoffaufnahme; RA: Rechter Vorhof (Right Atrium); RAP: Right Atrial Pressure (rechter Vorhofdruck); sPAP: Systolic Pulmonary Arterial Pressure (systolischer Pulmonalarteriendruck); SvO₂: Mixed Venous Oxygen Saturation (gemischt-venöse Sauerstoffsättigung); RAP: Right Atrial Pressure; RVESVI: Rechtsventrikulärer Endsystolischer Volumenindex; RVEF: Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; SVI: Schlagvolumenindex; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; VE/VCO₂: Atemäquivalent für CO₂; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Quelle: (3)

Im Rahmen der Nachsorge wird die Verwendung eines differenzierteren Vier-Stufen-Modells (niedriges, intermediär-niedriges, intermediär-hohes und hohes Risiko) empfohlen, basierend auf der WHO-FK, der 6MWD sowie der BNP/NT-proBNP-Konzentration (Tabelle 3-4). Weitere Parameter können bei Bedarf berücksichtigt werden. In jedem Fall sollten jedoch Alter und Geschlecht, die Art der Erkrankung sowie etwaige Begleiterkrankungen in die Risikobeurteilung und Therapieentscheidung miteinbezogen werden (3).

Das Vier-Stufen-Modell zur Risikostratifizierung wurde in zwei PAH-Registerstudien evaluiert. Die beobachteten 1-Jahres-Sterblichkeitsraten lagen bei 0-3 %, 2-7 %, 9-19 % und > 20 % in den vier Risikogruppen (3, 21, 22).

Tabelle 3-4: Risikostratifizierung nach dem 4-Stufen-Modell

| Prognoseparameter | Niedriges Risiko | Intermediär-niedriges Risiko | Intermediär-hohes Risiko | Hohes Risiko |
|---|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Punkte ^a | 1 | 2 | 3 | 4 |
| WHO-FK | I, II ^b | - | III | IV |
| 6-Minuten-Gehstrecke | > 440 m | 320-440 m | 165-319 m | < 165 m |
| BNP bzw. NT-proBNP | < 50 ng/l bzw. < 300 ng/l | 50-199 ng/l bzw. 300-649 ng/l | 200-800 ng/l bzw. 650-1.100 ng/l | > 800 ng/l bzw. > 1.100 ng/l |
| <p>a: Zur Risikoberechnung wird die Summe aller zugewiesener Punkte durch die Anzahl der Parameter dividiert und auf die nächste ganze Zahl gerundet.</p> <p>b: Die WHO-FK I und II werden jeweils mit einem Punkt bewertet, da beide mit einem guten Langzeitüberleben assoziiert sind.</p> <p>BNP: Brain Natriuretic Peptide; FK: Funktionsklasse; NT-proBNP: N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p> <p>Quelle: (3)</p> | | | | |

Das Gesamtüberleben von Patient:innen, die unter Therapie einen Niedrigrisikostatus erreichen, ist deutlich günstiger im Vergleich zu jenen mit einem intermediären oder hohen Risikostatus (15, 21, 23). So zeigten beispielsweise Daten aus dem COMPERA-Register, dass Patient:innen, die bei Erstdiagnose ein intermediär-niedriges Risiko aufwiesen und sich bei der Nachuntersuchung auf ein intermediär-hohes Risiko verschlechterten, ein um 60,3 % höheres Sterberisiko hatten als Patient:innen, die ihren intermediär-niedrigen Risikostatus aufrechterhalten konnten. Umgekehrt ging die Verbesserung des intermediär-niedrigen Risikostatus auf einen niedrigen Risikostatus mit einer Reduktion des Sterberisikos um 35,5 % einher (21). Das Erreichen und der Erhalt eines Niedrigrisikoprofils sind daher zentrale Ziele bei der Behandlung von PAH-Patient:innen (3).

Prognose der PAH

Trotz therapeutischer Fortschritte in den letzten Jahrzehnten ist die PAH eine lebenszeitverkürzende und somit letztlich tödlich verlaufende Erkrankung geblieben, für die

bisher keine kurative Behandlung zur Verfügung steht (11, 16). Durch verfügbare Therapien kann die Symptomatik behandelt und der Progress der Erkrankung zumindest in Teilen verzögert werden. Ohne kausale Therapien schreitet die PAH jedoch weiter fort, wodurch sich die individuelle Prognose der Patient:innen zunehmend verschlechtert.

Die individuelle Prognose von PAH-Patient:innen wird durch verschiedene Faktoren, darunter Alter, Geschlecht, Hintergrundtherapie, PAH-Subtyp und Risikostatus beeinflusst (24). Die Mortalität in der Indikation PAH wurde in einer Analyse des europäischen COMPERA-Registers über den Zeitraum 2010-2019 (= Diagnosezeitraum), mit insgesamt 2.531 PAH-Patient:innen (darunter etwa 80 % aus deutschen Zentren), bewertet. Im Ergebnis konnten keine positiven Effekte auf das Mortalitätsrisiko über die Beobachtungszeit von 10 Jahren und der Einführung neuer spezifischer PAH-Therapien festgestellt werden. Das Gesamtüberleben lag nach einem Jahr bei 90,0 % und nach drei bzw. fünf Jahren bei nur mehr 69,2 % bzw. 55,3 % (25). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Auswertung des französischen PH-Registers aus dem Diagnosezeitraum 2006-2018, mit Überlebensraten von 93 %, 77 %, 62 % und 44 % nach einem, drei, fünf und zehn Jahren (26).

Belastung durch die Erkrankung

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 gesundheitsbezogene Lebensqualität nehmen mit dem Schweregrad der Erkrankung zu, da körperliche Leistungsfähigkeit und Selbständigkeit zunehmend verloren gehen (12, 27, 28). Ergebnisse einer internationalen Umfrage zeigten, dass 56 % der PAH-Patient:innen eine „sehr starke“ Beeinträchtigung des täglichen Lebens aufgrund ihrer Erkrankung erfahren (27). Insbesondere die körperliche Aktivität der PAH-Patient:innen ist massiv eingeschränkt. So berichtet ein Großteil der Patient:innen von Schwierigkeiten beim Treppensteigen (83 %) und bei der Erledigung von alltäglichen Besorgungen (72 %), sowie von Einschränkungen bei sportlichen Aktivitäten (97 %). Bei rund 85 % der Betroffenen ist zudem die berufliche Tätigkeit beeinträchtigt, was sich in einer Reduktion des Haushaltseinkommens widerspiegelt. Häufig sind nicht nur die Patient:innen selbst, sondern auch deren pflegende Angehörige von beruflichen (29 %) und finanziellen (35 %) Einbußen betroffen (27, 29). Die klinische Symptomatik der PAH und die damit einhergehenden Beeinträchtigungen des sozialen und beruflichen Alltags ziehen zudem psychische Folgen nach sich. Unter anderem zeigte zum Beispiel eine Beobachtungsstudie der Universität Leuven, dass ein erheblicher Anteil der PAH-Patient:innen unter depressiven Symptomen (33 %) oder Angstzuständen (48 %) leidet (30, 31).

Zusammenfassend stellt die PAH eine massive körperliche und psychische Belastung für Betroffenen und deren familiäres Umfeld dar.

Zielpopulation

Sotatercept ist, 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 zugelassen. Die Zielpopulation, die von einer Therapie mit Sotatercept

profitiert, sind für die PAH vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Verfügbare Behandlungsmöglichkeiten der PAH

Die Behandlung von Patient:innen mit PAH erfordert eine umfassende Behandlungsstrategie und eine multidisziplinäre Betreuung. Neben der medikamentösen Therapie sind allgemeine Maßnahmen, wie beispielsweise beaufsichtigtes Bewegungstraining, Immunisierung zur Vorbeugung von Atemwegsinfektionen und gegebenenfalls die Gabe von Sauerstoff oder Diuretika, integrale Bestandteile einer optimierten Patientenversorgung (3). Der positive Effekt von Bewegungstraining bzw. Physiotherapie auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von PAH-Patient:innen wurde durch mehrere randomisierte Studien belegt (32-34). Wichtige Voraussetzung für ein betreutes Bewegungstraining sind jedoch, dass die Patient:innen bereits eine optimierte medikamentöse Behandlung erhalten und sich in einem stabilen klinischen Zustand befinden (3). Eine Analyse der Datenbank der Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) zu Patient:innen mit PAH-Diagnose und spezifischer PAH-Therapie kam zu dem Ergebnis, dass im Jahr 2021 knapp ein Viertel der identifizierten PAH-Patient:innen Physiotherapie im Rahmen der Heil- und Hilfsmittelverordnung erhalten haben (35).

Patient:innen mit idiopathischer, hereditärer oder Medikamenten-induzierter PAH, die auf einen Vasoreagibilitätstest mit einem Vasodilatator wie inhalativem NO oder Iloprost ansprechen, können von einer Behandlung mit hochdosierten Kalziumantagonisten profitieren. Dies betrifft jedoch weniger als 10 % der PAH-Patient:innen. Für den überwiegenden Teil der Patient:innen mit negativem Vasoreagibilitätstest wird eine Behandlung mit einem oder mehreren der zugelassenen PAH-Arzneimittel aus folgenden Wirkstoffklassen empfohlen (3):

- Prostazyklin-Analoga: Prostazyklin-Analoga entfalten ihre Wirkung, ebenso wie körpereigenes Prostazyklin, durch die Bindung an den IP-Rezeptor. Die Aktivierung des IP-Rezeptors setzt eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang, die eine Vasodilatation der Lungenarterien, Hemmung der Thrombozytenaggregation und Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt (36). In Deutschland stehen die intravenösen Prostazyklin-Analoga Epoprostenol und Treprostinil zur Verfügung. Für Treprostinil besteht zusätzlich die Möglichkeit der subkutanen Applikation. Seit 2003 ist mit Iloprost außerdem ein inhalatives Prostazyklin-Analogon zugelassen (4, 37, 38).

- IP-Rezeptor-Agonist: Selexipag ist ein selektiver IP-Rezeptor-Agonist, der sich strukturell von endogenem Prostazyklin unterscheidet. Selexipag wird nach oraler Einnahme zu einem lang wirksamen Metaboliten hydrolysiert, welcher den IP-Rezeptor aktiviert und auf diese Weise die gleichen Wirkungen wie endogenes Prostazyklin entfaltet, darunter eine Vasodilatation der Lungenarterien, Hemmung der Thrombozytenaggregation und Entzündungshemmung (36).
- ERA: Endothelin-1 ist ein potenter Vasokonstriktor, welcher seine Wirkung durch die Aktivierung der Endothelinrezeptoren A und B vermittelt und in Patient:innen mit PAH hochreguliert ist. Mit Bosentan, Ambrisentan und Macitentan sind in Deutschland drei Antagonisten des Endothelin-Signalwegs mit unterschiedlicher Affinität für die Endothelinrezeptoren A und B verfügbar (3, 39).
- PDE5i: Aus der Substanzklasse der PDE5i sind in Deutschland die Arzneimittel Sildenafil und Tadalafil für die Behandlung der PAH zugelassen. Diese wirken auf den NO-Signalweg, einem zentralen Regulator der Vasodilatation in den Lungengefäßen. In Anwesenheit von NO wird das Enzym lösliche Guanylatzyklase (soluble Guanylate Cyclase, sGC) aktiviert, welches die Synthese des gefäßerweiternden Botenstoffs zyklisches Guanosinmonophosphat (cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP) katalysiert. Der Wirkmechanismus der PDE5i beruht auf der Inhibition des Enzyms Phosphodiesterase-Typ-5, das für den Abbau von cGMP verantwortlich ist. Auf diese Weise wird die Konzentration von cGMP erhöht und ein vasodilatatorischer Effekt erzielt (3, 39).
- Stimulator der sGC: Mit der Zulassung von Riociguat im Jahr 2014 wurde das Repertoire der PAH-Arzneimittel um eine neue Wirkstoffklasse erweitert. Riociguat erhöht die Produktion des gefäßerweiternden Botenstoffs cGMP durch die direkte Stimulation der sGC einerseits, sowie durch die Stabilisierung der Bindung von NO an sGC andererseits. Im Unterschied zu den PDE5i wird so die Notwendigkeit der körpereigenen NO-Produktion, die bei PAH-Patient:innen beeinträchtigt ist, umgangen (40, 41).

Angaben zum Zeitpunkt der Erstzulassung der in Deutschland verfügbaren PAH-Wirkstoffe sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Die in den letzten Jahren zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung der PAH wirken primär vasodilatatorisch und damit in erster Linie symptomatisch (42). Mit Sotatercept wird das Repertoire der PAH-Arzneimittel um eine neue Wirkstoffklasse erweitert, die über eine Bekämpfung der Symptome hinaus gezielt in die Pathophysiologie der PAH eingreift. Sotatercept bewirkt eine Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen proliferativen und antiproliferativen Signalwegen und führt damit zu einem sog. pulmonalvaskulären Remodeling (42, 43).

Tabelle 3-5: Zeitpunkt der Erstzulassung der in Deutschland verfügbaren PAH-Arzneimittel

| Wirkstoffklasse | Wirkstoff | Jahr der Erstzulassung in Deutschland |
|---|--------------|---------------------------------------|
| Prostazyklin-Analoga | Epoprostenol | 1996 |
| | Treprostinil | 2006 |
| | Iloprost | 2003 |
| IP-Rezeptor-Agonisten | Selexipag | 2016 |
| Endothelin-Rezeptor-Antagonisten | Ambrisentan | 2008 |
| | Bosentan | 2002 |
| | Macitentan | 2013 |
| Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren | Sildenafil | 2005 |
| | Tadalafil | 2008 |
| Stimulatoren der sGC | Riociguat | 2014 |
| IP-Rezeptor: Prostazyklin-Rezeptor; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; sGC: Soluble Guanylate Cyclase (lösliche Guanylatzyklase) Quellen: (44-54) | | |

Initiale PAH-Therapie

Für die Behandlung der PAH gibt es zum aktuellen Zeitpunkt kein Standardvorgehen (55). Vielmehr sollte die Behandlung der Patient:innen auf einer umfassenden, multiparametrischen Risikobewertung beruhen und Faktoren wie Art und Schweregrad der Erkrankung, Vorliegen von Begleiterkrankungen, Zugang zu Therapien und Patientenpräferenz berücksichtigen (12).

Ausschlaggebend für die Auswahl einer initialen Therapie für Patient:innen ohne kardiopulmonale Begleiterkrankungen ist gemäß der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie die multifaktorielle Risikokalkulation. So wird bei einem niedrigen oder intermediären Risiko eine initiale Kombinationstherapie, bestehend aus einem ERA und einem PDE5i, empfohlen. Für Patient:innen mit hohem Sterberisiko (geschätzte 1-Jahres-Mortalität > 20 %, Tabelle 3-3) wird eine initiale Kombinationstherapie aus einem ERA, einem PDE5i sowie einem parenteralen Prostazyklin-Analoga empfohlen. Das vorrangige Ziel der Therapie ist das Erreichen bzw. der Erhalt eines niedrigen Risikostatus.

Bei Vorliegen kardiopulmonaler Begleiterkrankungen wie Übergewicht, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, oder koronare Herzkrankheit wird aufgrund des schlechteren Therapieansprechens sowie der höheren Abbruchraten dieser Patient:innen eine initiale Monotherapie mit einem ERA oder einem PDE5i empfohlen (3).

Sequentielle PAH-Therapie

Für Patient:innen, die unter der initialen Kombinationstherapie ein intermediär-niedriges Risikoprofil (siehe Tabelle 3-4) aufweisen, sollte die Zugabe von Selexipag in Betracht

gezogen werden, um das Risiko einer klinischen Verschlechterung zu reduzieren. Zudem kann ein Wechsel von PDE5i auf einen sGC-Stimulator (Riociguat) erwogen werden. Weisen Patient:innen hingegen ein intermediär-hohes oder gar hohes Risiko unter der initialen Kombinationstherapie auf, sollte die zusätzliche Gabe von intravenösen oder subkutanen Prostazyklin-Analoga in Erwägung gezogen, sowie die Eignung für eine Lungentransplantation evaluiert werden.

Bei Vorliegen kardiopulmonaler Begleiterkrankungen erfolgt die Therapieeskalation mangels evidenzbasierter Empfehlungen auf individueller Basis (3).

Lungentransplantation

Die Lungentransplantation ist nach wie vor eine wichtige Behandlungsoption für PAH-Patient:innen, die auf eine optimierte medikamentöse Therapie nicht oder unzureichend ansprechen. Eine Überweisung an ein Transplantationszentrum sollte frühzeitig erwogen werden, wenn

- Patient:innen trotz optimierter Kombinationstherapie unzureichend auf die Behandlung ansprechen,
- Patient:innen ein intermediär-hohes oder hohes Sterberisiko aufweisen (1-Jahres-Sterblichkeit > 10 %),
- Patient:innen eine PAH-Variante haben, die schlecht auf eine medikamentöse Therapie anspricht (z. B. PVOD oder PCH) (3).

Die Transplantations-assoziierte Mortalität ist im Verlauf der letzten Jahre deutlich gesunken, sodass in erfahrenen Zentren 1-Jahres-Überlebensraten von > 90 % erreicht werden konnten (56).

Stellenwert der Behandlung mit Sotatercept

Die PAH ist trotz der bereits verfügbaren 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 ERA, PDE5i, einem sGC-Stimulator, Prostazyklin-Analoga und IP-Rezeptor-Agonisten fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung, welche einen der folgenden drei Signalwege ansteuern: den Endothelin-Signalweg, den NO-Signalweg und den Prostazyklin-Signalweg (3, 42, 43). Die medikamentöse Ansteuerung der drei Signalwege ist seit mehr als zehn Jahren unverändert. Dabei ist allen bisher verfügbaren Wirkstoffklassen gemeinsam, dass ihre Wirkung primär vasodilatatorisch und somit symptomatisch ist, während nur eine begrenzte Wirkung auf den zugrundeliegenden Krankheitsprozess ausgeübt wird (42).

PAH-Patient:innen können jeweils mit nur einem Präparat innerhalb eines Signalwegs behandelt werden. So ist beispielsweise die Kombination von sGC-Stimulatoren und PDE5i – beide Substanzklassen wirken auf den NO-Signalweg – kontraindiziert, da dies eine systemische Hypotension zur Folge haben kann (3, 41). Darüber hinaus ist der Austausch von

Präparaten innerhalb eines Signalweges oft nicht zielführend, wie etwa Studien zum Wechsel von Bosentan zu Macitentan oder Sildenafil zu Tadalafil zeigten (57, 58). Lediglich der Wechsel von PDE5i zu Riociguat stellt eine Option für die Therapieeskalation dar, was durch den unterschiedlichen Wirkansatz beider Substanzklassen innerhalb des NO-Signalwegs erklärt wird. Gemäß den Empfehlungen der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie ist diese Option jedoch auf PAH-Patient:innen mit intermediär-niedrigem Mortalitätsrisiko beschränkt, und wird für Patient:innen mit intermediär-hohem oder hohem Risiko nur bei Nichteignung für intravenöse oder subkutane Prostazyklin-Analoga empfohlen (3, 59). Die Möglichkeiten der Therapieumstellung oder -eskalation sind demnach zum aktuellen Zeitpunkt stark begrenzt.

Darüber hinaus sind die derzeit verfügbaren Arzneimittel, die auf Komponenten des Endothelin-, NO- oder Prostazyklin-Signalwegs wirken, mit Limitationen (z. B. aufgrund von Klasseneffekten) verbunden, wodurch die Umstellung oder -eskalation der PAH-Therapie zusätzlich erschwert wird. So wurde unter Therapie mit ERA ein vermehrtes Auftreten von hepatischen unerwünschten Ereignissen sowie von Anämien beobachtet (3, 42, 60). Dementsprechend ist die Anwendung von Bosentan bei Patient:innen mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (61). Der neueste Vertreter der ERA, Macitentan, zeigt zwar keine Hinweise auf Lebertoxizität, jedoch wurde Macitentan, wie auch andere Vertreter der ERA, mit dem Auftreten von Anämien assoziiert (3, 42, 60, 62). Bei Arzneimitteln, die den Prostazyklin-Signalweg ansteuern, sind die häufigsten unerwünschten Ereignisse vor allem auf die systemische Vasodilatation zurückzuführen und umfassen Kopfschmerzen, Rötungen, Kieferschmerzen und Durchfall (3). Bei parenteraler (d. h. subkutaner oder intravenöser) Anwendung besteht zudem das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Verabreichungssystem, darunter Pumpenfehlfunktionen, lokale Infektionen, Katheterobstruktionen und Sepsis (3). Eine weitere Limitation der parenteralen Prostazyklin-Analoga besteht in dem hohen Aufwand für Patient:innen, der mit der kontinuierlichen subkutanen oder intravenösen Verabreichung einhergeht und unter anderem regelmäßige Wechsel der Infusionen sowie die aseptischen Vorbereitung der Infusionslösungen umfasst (38, 63). Aufgrund der Komplexität der Anwendung und des hohen Risikos von zum Teil schwerwiegenden Komplikationen stellt die Behandlung mit parenteralen Prostazyklin-Analoga erst eine Option nach erfolgloser Anwendung vorrangig eingesetzter PAH- Therapieoptionen im Verlauf der Erkrankung dar (38, 63-65). Für Patient:innen, die bereits eine Therapie mit parenteralen Prostazyklin-Analoga erhalten, gibt derzeit keine weiteren Optionen der Therapieeskalation (3).

Zusammenfassend besteht nach wie vor ein hoher ungedeckter Bedarf an Behandlungsoptionen, insbesondere nach Erschöpfung der Endothelin-, NO- und Prostazyklin-Signalwege. Der Wirkmechanismus von Sotatercept beruht auf der Hemmung des proliferationsfördernden Aktivin-Signalwegs und liegt damit außerhalb der mit den aktuell verfügbaren Arzneimitteln angesteuerten Signalwege. Sotatercept kann demnach ohne Umstellung der Medikation zu jeder Hintergrundtherapie und zu jedem Zeitpunkt im Therapieverlauf hinzugefügt werden. Eine solche Anwendung ist durch klinische Daten umfassend untermauert (66). Selbst Patient:innen, die bereits eine Maximaltherapie (d. h. eine Dreifachkombinationstherapie) erhalten, profitieren von einer zusätzlichen Gabe von

Sotatercept im Sinne einer Verbesserung der PAH-assoziierten Morbidität. Damit unterscheidet sich Sotatercept grundlegend von dem zuletzt zugelassenen PAH-Arzneimittel Selexipag, dessen Anwendung auf jene Patient:innen beschränkt ist, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE5i unzureichend kontrolliert ist oder die für diese Therapien nicht infrage kommen (67).

Durch die Einführung von Sotatercept ist erstmals eine PAH-Therapie verfügbar, die eine Therapieeskalation für jene Patient:innen ermöglicht, die bereits eine parenterale Prostazyklin-Therapie erhalten und somit mit den bestehenden Therapieoptionen austherapiert sind. Für Patient:innen, die noch keine parenteralen Prostazyklin-Analoga erhalten, besteht mit Sotatercept zudem eine Therapieoption, die anstelle einer parenteralen Prostazyklin-Therapie eingesetzt werden kann. Da Sotatercept im Vergleich zu den parenteralen Prostazyklin-Analoga einfach anzuwenden ist (subkutane Injektion alle drei Wochen) und ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist, bedeutet die Vermeidung bzw. das Hinauszögern einer parenteralen Prostazyklin-Therapie einen relevanten Nutzen für PAH-Patient:innen. Darüber hinaus zeigen vorläufige Ergebnisse der Long-Term Follow-Up-Studie SOTERIA, dass 8,5 % der Patient:innen unter Behandlung mit Sotatercept die Dosierung ihrer bestehenden Prostazyklin-Therapie reduzieren oder diese vollständig absetzen konnten (68).

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 (42). Der Wirkmechanismus von Sotatercept besteht darin, das Gleichgewicht zwischen pro- und antiproliferativen Signalen wiederherzustellen. Es bewirkt dadurch ein pulmonalvaskuläres Remodeling der Lungengefäße und vermag das Fortschreiten der PAH zu drosseln bzw. gar umzukehren (42, 43). Ergebnisse einer präklinischen Studie zeigten, dass Sotatercept in der Lage ist, die Proliferation der Zellen in den Lungengefäßen und im perivaskulären Gewebe, sowie das Ausmaß der Gefäßmuskularisierung signifikant zu reduzieren. Darüber hinaus konnte eine Verringerung der Gefäßwanddicke unter Sotatercept beobachtet werden, was eine Vergrößerung der Gefäßdurchmesser bewirkt, sowie eine Normalisierung der Rechtsherzhypertrophie (69).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotatercept wurde in der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-3 Studie STELLAR nachgewiesen, in die PAH-Patient:innen der WHO-FK II und III mit stabiler Hintergrundtherapie – darunter 4,0 % mit Monotherapie, 34,7 % mit Zweifachkombinationstherapie und 61,3 % mit Dreifachkombinationstherapie – eingeschlossen wurden. Rund 40 % der Studienpatient:innen erhielten aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung, dem damit verbundenen unzureichenden Ansprechen auf die bisherige PAH-Therapie und mangels weiterer Behandlungsoptionen eine parenterale Prostazyklin-Therapie (70). Sie hatten dementsprechend bereits alle verfügbaren Wirkansätze ausgeschöpft. Die mediane Dauer seit der PAH-Diagnose betrug 7,3 Jahre. Basierend auf der Risikostratifizierung nach dem Vier-Stufen-Modell gemäß aktueller ESC/ERS-Leitlinie bestand für die Patient:innen der STELLAR-Studie ein intermediär-niedriges bis intermediär-

hohes Mortalitätsrisiko (70). Die Behandlung mit Sotatercept führte unter anderem zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (6MWD), zur Reduktion des Risikos einer klinisch signifikanten Verschlechterung (d. h. Tod, Listung für eine Lungen und/oder Herztransplantation, Atriioseptostomie, Hospitalisierung oder PAH-Verschlechterung) und zur Verbesserung der WHO-FK. Darüber hinaus erwies sich Sotatercept als vorteilhaft hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte körperliche Auswirkungen und kardiopulmonale Symptome, gemessen anhand des Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact Questionnaire (PAH-SYMPACT). Der Nutzen von Sotatercept wurde auch in jenen Patient:innen bestätigt, die bereits eine Dreifachkombinationstherapie bzw. parenterale Prostazyklin-Analoga erhielten und somit mit den bereits verfügbaren Optionen austherapiert waren. Die Behandlung mit Sotatercept erwies sich in dieser Patientenpopulation als sicher und gut verträglich. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) waren überwiegend leicht bis moderat ausgeprägt und es kam zu keiner Zunahme schwerwiegender TEAE (66, 70). Die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sotatercept wurden in der offenen Long-Term Follow-Up-Studie SOTERIA bestätigt. Dabei handelt es sich um eine laufende Studie, die Patient:innen, die zuvor eine andere Sotatercept-Studie abgeschlossen haben, die Möglichkeit gibt, ihre Behandlung mit Sotatercept weiterzuführen oder aus dem Kontrollarm die Therapie mit Sotatercept zu initiieren. Die unter Sotatercept erzielten Verbesserungen der 6MWD, NT-proBNP-Werte, WHO-FK und des French Risk Score blieben auch nach einem Jahr erhalten. Darüber hinaus konnten, wie zuvor erläutert, 8,5 % der Patient:innen ihre Prostazyklin-Therapie absetzen oder reduzieren. Weitere 8,5 % der Patient:innen konnten die Dosierung anderer PAH-Therapien reduzieren. Sotatercept erwies sich zudem als gut verträglich: Nach einer medianen kumulativen Expositionsdauer von 652,5 Tagen traten bei lediglich 3,5 % der Patient:innen TEAE auf, die zum Therapieabbruch führten. Schwerwiegende TEAE, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten, wurden bei 2,6 % bzw. 2,8 % der Patient:innen beobachtet (68). Zudem konnte in einer kombinierten Analyse der Studien STELLAR und SOTERIA zu den in STELLAR auf Sotatercept initiierten Patient:innen gezeigt werden, dass durch eine Behandlung mit Sotatercept eine bisher nicht erreichte große, nachhaltige und damit erhebliche Senkung des langfristigen Mortalitätsrisikos erreicht wird (siehe Modul 4).

Zusammenfassend steht mit Sotatercept eine neue Wirkstoffklasse zur Verfügung, die gezielt in die Pathophysiologie der PAH eingreift und als Add-on-Therapie in Kombination mit jeder Hintergrundtherapie zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit von PAH-Patient:innen der WHO-FK II und III eingesetzt werden kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu

eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bei der PAH handelt es sich um eine seltene Erkrankung, weshalb Sotatercept (WINREVAIR®) von der Europäischen Kommission der Orphan-Status für die Behandlung der PAH erteilt wurde (71). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Datenlage zur Epidemiologie der PAH in Deutschland und Europa begrenzt und dementsprechend mit Unsicherheit behaftet.

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der PAH in Deutschland wird eine Studie von Hoepfer et al. aus dem Jahr 2016 herangezogen, welche auf Daten aus dem europäischen COMPERA-Register zurückgreift (7). COMPERA setzt sich zu ca. 80 % aus deutschen Patient:innen zusammen und zählt europaweit zu den größten PH-Registern. In ihrer Studie ermittelten Hoepfer et al. die Zahl der neu diagnostizierten PAH-Fälle in Deutschland im Jahr 2014, sowie die Punktprävalenz am 31. Dezember 2014. Die geschätzte Inzidenz der PAH der WHO-FK I bis IV lag in Deutschland im Jahr 2014 bei 3,9 pro eine Million Erwachsene; die Prävalenz wurde Ende 2014 auf 25,9 pro eine Million Erwachsene geschätzt (Tabelle 3-6) (7).

Diese Zahlen stellen eine konservative Schätzung der Epidemiologie der PAH in Deutschland dar, da zwar die meisten, jedoch nicht alle PAH-Patient:innen in spezialisierten Zentren behandelt werden und die Teilnahme am COMPERA-Register jenen Zentren vorbehalten ist, die zumindest zehn PAH-Patient:innen pro Jahr einschließen (72). Die Teilnahme der Patient:innen ist zudem freiwillig und auch regelmäßig einschließende Zentren sind nicht verpflichtet, jeden Patienten bzw. jede Patientin zu melden.

Tabelle 3-6: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen

| | Prävalenz (31.12.2014) pro 1 Million Erwachsene | Inzidenz (2014) pro 1 Million Erwachsene |
|---|--|---|
| Erwachsene mit PAH der WHO-FK I bis IV | 25,9 ^a | 3,9 ^b |
| a: Verteilung über die WHO-FK nicht berichtet b: Darunter 88 % mit WHO-FK II und III FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Quelle: (7) | | |

Entsprechend der Zulassung von Sotatercept ist für die Schätzung der Zielpopulation der Anteil der PAH-Patient:innen mit WHO-FK II und III relevant. In der Publikation von Hoepfer et al. wurde die WHO-FK lediglich für die im Jahr 2014 neu diagnostizierten Fälle berichtet und setzt sich wie folgt zusammen:

- WHO-FK I: 0 %

- WHO-FK II: 17 %
- WHO-FK III: 71 %
- WHO-FK IV: 12 %

Unter den 263 inzidenten Fällen betrug der Anteil an Patient:innen mit WHO-FK II und III demnach 88 % (7). Mit einem relativen Anteil von 0 % waren Patient:innen mit WHO-FK I deutlich unterrepräsentiert, was auf eine Untererfassung insbesondere der frühen bzw. weniger schweren PAH hindeuten könnte. Dies könnte auch dadurch begründet sein, dass ausschließlich Patient:innen, die eine medikamentöse PAH-Therapie erhalten, in das COMPERA-Register eingeschlossen werden dürfen und die derzeit verfügbaren Arzneimittel für die WHO-FK I nicht zugelassen sind.

Die Studie von Hoepfer et al. aus dem Jahr 2016 ist nach wie vor die aktuellste Publikation zur Prävalenz und Inzidenz der PAH in Deutschland.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die PAH galt lange Zeit als eine Erkrankung, die überwiegend Frauen im jungen bis mittleren Alter betrifft. Aktuellere Daten aus den USA und Europa deuten jedoch darauf hin, dass die PAH inzwischen häufig bei älteren Patient:innen diagnostiziert wird (d. h. im Alter von ≥ 65 Jahren), welche zumeist u. a. kardiovaskuläre Begleiterkrankungen aufweisen (3, 6). So lag das Durchschnittsalter der im Jahr 2014 neu diagnostizierten und im COMPERA-Register erfassten Patient:innen in Deutschland bei 64 Jahren. Der Anteil weiblicher Patientinnen betrug 66 % und ist damit nach wie vor höher als jener der Männer (7). Für eine konkrete Abschätzung der Patientenzahlen in Deutschland nach Alter und Geschlecht liegen derzeit keine Daten vor.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aufgrund fehlender publizierter Daten wird in den nächsten fünf Jahren von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz der PAH unter Erwachsenen ausgegangen (Tabelle 3-7). Durch eine erhöhte Aufmerksamkeit für die Erkrankung sowie Änderungen der Diagnosekriterien (4) könnten jedoch die geschätzte Inzidenz und in weiterer Folge auch die geschätzte Prävalenz aufgrund einer besseren Datenbasis leicht steigen. Mit der Verfügbarkeit neuer Behandlungsoptionen könnte außerdem die klinische Verschlechterung zur WHO-FK IV verzögert, und damit die Zahl der Patient:innen mit WHO-FK II und III erhöht werden. Dieser Effekt lässt sich allerdings schon allein deshalb nicht quantifizieren, da aus der Studie von Hoepfer et al. nicht hervorgeht, wie sich die Prävalenz von 25,9 pro eine Million über die vier WHO-FK verteilt (7).

Tabelle 3-7: Erwartete Prävalenz und Inzidenz der PAH der WHO-Funktionsklassen I bis IV unter Erwachsenen in den nächsten 5 Jahren

| | Prävalenz pro 1 Million Erwachsene | Inzidenz pro 1 Million Erwachsene |
|---|---|--|
| Erwachsene mit PAH der WHO-FK I bis IV | 25,9 ^a | 3,9 ^b |
| a: Verteilung über die WHO-FK nicht berichtet b: Darunter 88 % mit WHO-FK II und III FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Basierend auf (7) | | |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|---|
| Sotatercept (WINREVAIR [®]) | 638-8.635 | 580-7.850 |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (73, 74) | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

MSD folgt der Einschätzung des G-BA, dass von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist (74, 75) und nimmt Bezug auf die Zahlen der G-BA-Beschlüsse zu den Nutzenbewertungen zu Riociguat aus den Jahren 2014 und 2020 (73, 74).

Der G-BA äußerte sich in den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Riociguat 2020 wie folgt: “Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, auch wenn diese Angaben mit Unsicherheiten versehen sind, da seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine aktuellen Daten zur Prävalenz vorgelegt wurden. Da bei der vorliegenden Erkrankung insgesamt von einer stabilen Prävalenz in der Bevölkerung auszugehen ist, kann angenommen werden, dass sich die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet nicht grundlegend verändert hat. Auch aus Gründen der Konsistenz zu den vorausgegangenen Beschlüssen wird die angegebene Spanne als sachgerecht erachtet“ (76).

Die Angaben in Tabelle 3-8 basieren auf der Nutzenbewertung zu Riociguat aus den Jahren 2014 und 2020. Die ausgewiesene Spanne der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Indikation PAH beläuft sich auf 580-7.850 Patient:innen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|---------------------------------|--|
| Sotatercept (WINREVAIR®) | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Erheblich | 580-7.850 |
| FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie, WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen wird für alle erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III abgeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die für den Abschnitt 3.2 herangezogenen Quellen umfassen vornehmlich die Unterlagen des G-BA zu den Bewertungsverfahren Riociguat (2014 und 2020) (73, 74, 76) und Macitentan (2017) (75). Des Weiteren wurden sämtliche Fachinformationen zu Riociguat bzw. der zVT sowie die ESC/ERS-Leitlinie aus dem Jahr 2022 (3) verwendet. Sämtliche Quellen sind im Textverlauf konkret benannt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
2. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ.* 2021;11(1):2045894020977300.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2022;61(1).
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
5. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306-22.
6. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):603-14.
7. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol.* 2016;203:612-3.
8. Kwapiszewska G, Hoffmann J, Kovacs G, Stacher E, Olschewski A, Olschewski H. Pulmonal (arterielle) Hypertonie. *Pneumologie.* 2016;70(10):630-7.
9. Naeije R, Richter MJ, Rubin LJ. The physiological basis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022;59(6).
10. Klouda T, Yuan K. Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1303:351-72.
11. Sommer N, Richter MJ, Tello K, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA, et al. Update pulmonalerarterielle Hypertonie. *Der Internist.* 2017;58(9):937-57.
12. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
13. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(5):73-84.
14. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (DGK). ESC Pocket Guidelines. Pulmonale Hypertonie (Version 2022). Börm Bruckmeier Verlag GmbH. 2022. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/12_2022_pocket_leitlinien_pulmonale_hypertonie.pdf. [Zugriff am: 11.07.2024]
15. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
16. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2021;159(1):337-46.

17. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
18. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013;144(1):160-8.
19. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012;39(3):589-96.
20. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-72.
21. Hoepfer MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022;60(1).
22. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J.* 2022;59(6).
23. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4175-81.
24. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. *J Investig Med.* 2020;68(4):821-7.
25. Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J.* 2022;59(6).
26. Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(7):842-54.
27. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2013;22(130):535-42.
28. Mao J, Bennett A, Harley J, Small M, Nadipelli VR, Butler J, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Treatment Patterns and Patient Health-Related Quality of Life: Findings from a Multinational Real-World Database. *American Thoracic Society International Conference Abstract 2022:A3050-A.*
29. Aldrighetti R, Armstrong I, Ferrari P, Fischer A, Guillevin L, Howard L, et al. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey. 2012.
30. Vanhoof JMM, Delcroix M, Vandeveld E, Denhaerynck K, Wuyts W, Belge C, et al. Emotional symptoms and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(8):800-8.
31. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2015;24(138):621-9.

32. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2284-95.
33. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2013;143(2):333-43.
34. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J.* 2016;37(1):35-44.
35. Merck & Co., Inc., Rahway NJ, USA,. Study Report: Physical Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in Germany – A Claims Data Analysis. 2024.
36. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):Cd012785.
37. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Iloprost Zentiva 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler. Stand der Information: Dezember 2022.
38. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Treprostinil Tillomed 10 mg/ml Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2022. 2022.
39. Mayeux JD, Pan IZ, Dechand J, Jacobs JA, Jones TL, McKellar SH, et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2021;15(1):2.
40. Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Schermuly R, Stasch JP, Wilkins MR, et al. Riociguat: Mode of Action and Clinical Development in Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2017;151(2):468-80.
41. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas® (Riociguat) 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2023.
42. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2012;21(126):321-7.
43. Badlam JB, Bull TM. Steps forward in the treatment of pulmonary arterial hypertension: latest developments and clinical opportunities. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017;8(2-3):47-64.
44. European Medicines Agency (EMA). Opsumit (Macitentan) EPAR - Product Information. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opsumit-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2024]
45. European Medicines Agency (EMA). Tracleer (Bosentan) EPAR - Product Information. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tracleer-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2024]
46. European Medicines Agency (EMA). Volibris (Ambrisentan) EPAR - Product Information. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/volibris-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2024]
47. European Medicines Agency (EMA). Uptravi (Selexipag) EPAR - Product Information. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uptravi-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2024]

48. European Medicines Agency (EMA). Adempas (Riociguat) EPAR - Product Information. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adempas-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2024]
49. European Medicines Agency (EMA). Revatio (Sildenafil) EPAR - Product Information. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2024]
50. European Medicines Agency (EMA). Adcirca (Tadalafil) EPAR - Product Information. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcirca-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2024]
51. European Medicines Agency (EMA). Ventavis (Iloprost) EPAR - Product Information. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ventavis-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2024]
52. Sitbon O, Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2017;26(143).
53. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). REMODULIN 10 mg/ml - Infusionslösung zur subkutanen Anwendung. 2024. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=92D5BB924648433AAE2ADFE457EBEB3C&directdisplay=true>. [Zugriff am: 11.07.2024]
54. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). VELETRI 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2024. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=727BD122D19443FDA68B9E391C2EF42A&directdisplay=true&docid=2>. [Zugriff am: 11.07.2024]
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-349. Sotatercept zur Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse II und III. 2023.
56. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Muraközy G, Lang G, Hager H, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):178-85.
57. Frantz RP, Durst L, Burger CD, Oudiz RJ, Bourge RC, Franco V, et al. Conversion From Sildenafil to Tadalafil: Results From the Sildenafil to Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension (SITAR) Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2014;19(6):550-7.
58. Aldalaan AM, Saleemi SA, Weheba I, Abdelsayed A, Aleid MM, Alzubi F, et al. Prospective clinical assessment of patients with pulmonary arterial hypertension switched from bosentan to macitentan (POTENT). *Pulmonary Circulation*. 2022;12(2):e12083.
59. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang S-A, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(6):573-84.

60. Correale M, Ferraretti A, Monaco I, Grazioli D, Di Biase M, Brunetti ND. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:253-64.
61. Pharmascience International Limited. Fachinformation Bosentan Pharmascience 62,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: März. 2024.
62. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Opsumit® (Macitentan) 10 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2022.
63. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation VELETRI® (Epoprostenol) 0,5 mg/-1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2022.
64. Farber HW, Gin-Sing W. Practical considerations for therapies targeting the prostacyclin pathway. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society.* 2016;25(142):418-30.
65. Stubbe B, Opitz CF, Halank M, Habedank D, Ewert R. Intravenous prostacyclin-analogue therapy in pulmonary arterial hypertension - A review of the past, present and future. *Respir Med.* 2021;179:106336.
66. Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1478-90.
67. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Uptravi® (Selexipag) 200/400/600/800/1.000/1.200/1.400/1.600 Mikrogramm Filmtabletten. Stand der Information: März. 2024.
68. Preston IR. SOTERIA: A long-term follow-up study of sotatercept for pulmonary arterial hypertension. 2024.
69. Yung LM, Yang P, Joshi S, Augur ZM, Kim SSJ, Bocobo GA, et al. ACTRIIA-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med.* 2020;12(543).
70. Merck Sharp & Dohme LLC. Rahway, NJ, USA. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH 2023.
71. European Medicines Agency (EMA). EU/3/20/2369: Orphan designation for the treatment of pulmonary arterial hypertension. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2369>. [Zugriff am: 11.07.2024]
72. ClinicalTrials.gov. NCT01347216: Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347216>. [Zugriff am: 11.07.2024]
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat. 2014.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH). 2020.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2017.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6829/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.09.2024]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten

aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|--|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sotatercept | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1 x alle 3 Wochen Anfangsdosis: 0,3 mg/kg Erhaltungsdosis ^a : 0,7 mg/kg | 17,4 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapien | | | | |
| Ambrisentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1 x täglich Anfangsdosis: 5 mg für 8 Wochen Erhaltungsdosis: 5 oder 10 mg | Kontinuierlich | 365 |
| Bosentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 2 x täglich Anfangsdosis: 62,5 mg für 4 Wochen Erhaltungsdosis: 125 mg | Kontinuierlich | 365 |
| Macitentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1 x täglich 10 mg | Kontinuierlich | 365 |
| Sildenafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 3 x täglich 20 mg | Kontinuierlich | 365 |
| Tadalafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit | 1 x täglich 40 mg (2 Tabletten à 20 mg) | Kontinuierlich | 365 |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|--|---|--|---|
| | PAH der WHO-FK II und III | | | |
| Iloprost | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 6-9 x täglich Anfangsdosis: 2,5 µg Erhaltungsdosis: 2,5 oder 5 µg | Kontinuierlich | 365 |
| Epoprostenol | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Kontinuierlich Anfangsdosis: 4 ng/kg/min unterhalb der maximal verträglichen Infusionsrate Erhaltungsdosis: 16-30 ng/kg/min nach 1 Jahr | Kontinuierlich | 365 |
| Treprostinil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Kontinuierlich Anfangsdosis: 1,25 ng/kg/min Erhaltungsdosis: 25-60 ng/kg/min nach 1 Jahr | Kontinuierlich | 365 |
| Selexipag | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 2 x täglich Anfangsdosis: 200 µg für 1 Woche, danach wöchentliche Dosiserhöhung um 200 µg Erhaltungsdosis: 200-1.600 µg | Kontinuierlich | 365 |
| Riociguat | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 3 x täglich Anfangsdosis: 1 mg für 2 Wochen, danach 2- wöchentliche Dosiserhöhung um 0,5 mg bis maximal 2,5 mg Erhaltungsdosis: 1-2,5 mg | Kontinuierlich | 365 |
| <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> | | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|------------------|--|---|
| a: Gemäß Fachinformation kann eine Anpassung der empfohlenen Zieldosis von 0,7 mg/kg Körpergewicht im Falle einer Erhöhung des Hämoglobin-Werts oder eines Abfalls der Thrombozytenzahl erforderlich sein (1). FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sotatercept

Sotatercept ist zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zugelassen. Die Behandlung mit Sotatercept erfolgt subkutan in dreiwöchigen Zyklen, wodurch sich 17,4 Behandlungen pro Jahr ergeben. Dabei beträgt die empfohlene Dosierung 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) bei der ersten Anwendung und anschließend 0,7 mg/kg KG für alle weiteren Behandlungszyklen (1).

Ambrisentan

Ambrisentan ist zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III zugelassen. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich einmal täglich als Filmtablette mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich für acht Wochen und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 5 oder 10 mg einmal täglich. Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage (2).

Bosentan

Bosentan ist indiziert zur Behandlung der PAH der WHO-FK III zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptomatik. Bosentan wird kontinuierlich zweimal täglich als Filmtablette eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis von Bosentan beträgt 62,5 mg zweimal täglich für vier Wochen und sollte anschließend auf 125 mg zweimal täglich erhöht werden. Somit beträgt die Zahl der Behandlungstage 365 pro Jahr (3).

Macitentan

Macitentan ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich einmal täglich als Filmtablette in einer Dosierung von 10 mg. Pro Jahr ergeben sich demnach 365 Behandlungstage (4).

Sildenafil

Sildenafil ist zur Behandlung von Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zugelassen und wird kontinuierlich dreimal täglich als Filmtablette eingenommen. Die empfohlene Dosierung von Sildenafil beträgt 20 mg dreimal täglich. Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage (5).

Tadalafil

Tadalafil ist zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit indiziert und wird kontinuierlich einmal täglich als Filmtablette mit einer Dosierung von 40 mg (2 Tabletten à 20 mg) eingenommen. Insgesamt ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr (6).

Iloprost

Iloprost ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik. Iloprost wird inhalativ mittels eines Verneblers appliziert, wobei 6-9 Einzelinhalationsdosen pro Tag empfohlen werden. Dabei beträgt die inhalierte Erstdosis 2,5 µg Iloprost und wird bei guter Verträglichkeit auf 5 µg erhöht und anschließend beibehalten. Bei schlechter Verträglichkeit der 5 µg-Dosis sollte die Dosis auf 2,5 µg reduziert werden. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, wodurch sich 365 Behandlungstage pro Jahr ergeben (7).

Epoprostenol

Epoprostenol ist zur Behandlung der PAH der WHO-FK III und IV zur Verbesserung der Belastungsfähigkeit indiziert. Epoprostenol wird kontinuierlich als intravenöse Dauerinfusion verabreicht, wodurch sich 365 Behandlungstage pro Jahr ergeben (8). Die anfängliche Infusionsrate, die zur Dosisbestimmung von Epoprostenol für die Langzeitinfusion eingesetzt wird, liegt nach Angaben der Fachinformation bei 2 ng/kg/min und wird in Schritten von 2 ng/kg/min alle 15 Minuten oder länger erhöht, bis zum Erreichen des maximalen hämodynamischen Nutzens oder bis zum Auftreten dosislimitierender pharmakologischer Effekte. Die Langzeitinfusion mit Epoprostenol sollte laut Fachinformation mit Dosierungen begonnen werden, die um 4 ng/kg/min unterhalb der im Rahmen der Dosisbestimmung ermittelten, maximal verträglichen Infusionsrate liegen (8).

Treprostinil

Treprostinil ist zugelassen zur Behandlung der PAH der WHO-FK III zur Verbesserung der Belastbarkeit und zur Milderung der Krankheitssymptome. Treprostinil wird kontinuierlich als subkutane oder intravenöse Dauerinfusion verabreicht (9). Zusätzlich besteht die Option der Anwendung von Treprostinil mittels einer chirurgisch einsetzbaren, völlig internen, implantierbaren Infusionspumpe. Diese Form der Anwendung sollte jedoch nach Angabe der Fachinformation für ausgewählte Patient:innen reserviert werden, die beispielsweise die subkutane oder intravenöse externe Verabreichung nicht mehr tolerieren, dafür nicht geeignet sind, oder diese ablehnen (10). Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der Anwendung von Treprostinil mittels implantierbarer Infusionspumpe im vorliegenden Dossier verzichtet. Die Zahl der Behandlungstage mit Treprostinil beträgt 365 pro Jahr.

Die empfohlene Anfangsdosis von Treprostinil liegt nach Angaben der Fachinformation bei 1,25 ng/kg/min und wird in den ersten vier Wochen schrittweise um 1,25 ng/kg/min und anschließend um 2,5 ng/kg/min pro Woche erhöht, bis zum Eintreten einer Verbesserung der Symptomatik (9).

Selexipag

Selexipag ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III, entweder als Kombinationstherapie für Patient:innen, deren Erkrankung mit einem ERA und/oder einem PDE5i unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie für Patient:innen, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Die Anwendung erfolgt kontinuierlich zweimal täglich als Filmtablette, mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 200 µg zweimal täglich, welche wöchentlich in Schritten von 200 µg zweimal täglich bis zu einer Maximaldosis von 1.600 µg zweimal täglich gesteigert wird. Pro Jahr ergeben sich demnach 365 Behandlungstage (11).

Riociguat

Riociguat ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit ERA. Riociguat wird kontinuierlich dreimal täglich als Filmtablette angewandt, mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 1 mg dreimal täglich, welche alle zwei Wochen in Schritten von 0,5 mg dreimal täglich bis zu einer Maximaldosis von 2,5 mg dreimal täglich gesteigert wird. Somit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr (12).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sotatercept | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1 x alle 3 Wochen Anfangsdosis: 0,3 mg/kg Erhaltungsdosis: 0,7 mg/kg | 17,4 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|---|---|
| Ambrisentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1 x täglich Anfangsdosis: 5 mg für 8 Wochen Erhaltungsdosis: 5 oder 10 mg | 365 |
| Bosentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 2 x täglich Anfangsdosis: 62,5 mg für 4 Wochen Erhaltungsdosis: 125 mg | 365 |
| Macitentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1 x täglich 10 mg | 365 |
| Sildenafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 3 x täglich 20 mg | 365 |
| Tadalafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1 x täglich 40 mg (2 Tabletten à 20 mg) | 365 |
| Iloprost | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 6-9 x täglich Anfangsdosis: 2,5 µg Erhaltungsdosis: 2,5 oder 5 µg | 365 |
| Epoprostenol | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Kontinuierlich Anfangsdosis: 4 ng/kg/min unterhalb der maximal verträglichen Infusionsrate Erhaltungsdosis: 16-30 ng/kg/min nach 1 Jahr | 365 |
| Treprostinil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Kontinuierlich Anfangsdosis: 1,25 ng/kg/min Erhaltungsdosis: 25-60 ng/kg/min nach 1 Jahr | 365 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|
| Selexipag | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 2 x täglich Anfangsdosis: 200 µg für 1 Woche, danach wöchentliche Dosiserhöhung um 200 µg Erhaltungsdosis: 200-1.600 µg | 365 |
| Riociguat | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 3 x täglich Anfangsdosis: 1 mg für 2 Wochen, danach 2-wöchentliche Dosiserhöhung um 0,5 mg bis maximal 2,5 mg Erhaltungsdosis: 1-2,5 mg | 365 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p> <p>Quelle: (13)</p> | | | |

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sotatercept | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 17,4 | Anfangsdosis: 0,3 mg/kg KG = 23,31 mg Erhaltungsdosis: 0,7 mg/kg KG = 54,39 mg alle 3 Wochen | 1. Jahr: 1.029 mg (1 Durchstechflasche à 45 mg + 1,4 Durchstechflaschen à 60 mg) Folgejahre: 1.044 mg (17,4 Durchstechflaschen à 60 mg) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Ambrisentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 365 | Anfangsdosis: 1 x 5 mg täglich Erhaltungsdosis: 1 x 5 mg oder 1 x 10 mg täglich | 1. Jahr: 1.825-3.370 mg (365 Filmtabletten à 5 mg oder 56 Filmtabletten à 5 mg + 309 Filmtabletten à 10 mg) Folgejahre: 1.825-3.650 mg (365 Filmtabletten à 5 mg oder 10 mg) |
| Bosentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 365 | Anfangsdosis: 2 x 62,5 mg täglich Erhaltungsdosis: 2 x 125 mg täglich | 1. Jahr: 87.750 mg (56 Filmtabletten à 62,5 mg + 674 Filmtabletten à 125 mg) Folgejahre: 91.250 mg (730 Filmtabletten à 125 mg) |
| Macitentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 365 | 1 x 10 mg täglich | 3.650 mg (365 Filmtabletten à 10 mg) |
| Sildenafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 365 | 3 x 20 mg täglich | 21.900 mg (1.095 Filmtabletten à 20 mg) |
| Tadalafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der | 365 | 1 x 40 mg täglich | 14.600 mg (730 Filmtabletten à 20 mg) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|---|---|
| | WHO-FK II und III | | | |
| Iloprost | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 365 | 6-9 x 10 µg täglich | 21.900-32.850 µg (2.190-3.285 Einzelinhalationsdosen) |
| Epoprostenol | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 365 | 16-30 ng/kg/min = 4,5-7,5 mg täglich (inkl. Verwurf) | 821,25-1.368,75 mg (inkl. Verwurf) (547,50-912,50 Durchstechflaschen à 1,5 mg) |
| Treprostinil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 365 | s.c.: 25-60 ng/kg/min = 2,8-6,7 mg täglich | 1.216,67-2.450,35 mg (inkl. Verwurf) (12,17 Durchstechflaschen à 100 mg - 12,25 Durchstechflaschen à 200 mg) |
| | | | i.v.: 25-60 ng/kg/min = 5,8-14,0 mg täglich (inkl. Verwurf) | 2.433,33-5.104,89 mg (inkl. Verwurf) (12,17-25,52 Durchstechflaschen à 200 mg) |
| Selexipag | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 365 | Anfangsdosis: 2 x 200 µg täglich für 1 Woche, anschließend wöchentliche Dosiserhöhung um 2 x 200 µg täglich Erhaltungsdosis: 2 x 200 µg - 2 x 1.600 µg täglich | 1. Jahr: 148,8-1.089,6 mg (744 Filmtabletten à 200 µg oder 280 Filmtabletten à 200 µg + 60 Filmtabletten à 800 µg + 618 Filmtabletten à 1.600 µg) Folgejahre: 146-1.168 mg (730 Filmtabletten à 200-1.600 µg) |
| Riociguat | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 365 | Anfangsdosis: 3 x 1 mg täglich für 2 Wochen, anschließend 2-wöchentliche Dosiserhöhung um 3 x 0,5 mg bis maximal 3 x 2,5 mg täglich Erhaltungsdosis: | 1. Jahr: 1.116-2.611,5 mg (1.053 Filmtabletten à 1 mg + 42 Filmtabletten à 1,5 mg oder 42 Filmtabletten à 1 mg + 42 Filmtabletten à 1,5 mg + 42 Filmtabletten à 2 mg + 969 Filmtabletten à 2,5 mg) Folgejahre: 1.095-2.737,5 mg (1.095 Filmtabletten à 1-2,5 mg) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|----------------------------------|--|
| | | | 3 x 1 mg - 3 x 2,5 mg täglich | |
| KG: Körpergewicht; FK: Funktionsklasse; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Quelle: (13) | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Sotatercept

Die empfohlene Dosierung von Sotatercept beträgt 0,3 mg/kg KG im ersten Zyklus und anschließend 0,7 mg/kg KG alle drei Wochen. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg (14) liegt der Verbrauch pro Gabe demnach bei 23,31 mg im ersten Zyklus und bei 54,39 mg in allen darauffolgenden Zyklen (1).

Ambrisentan

Die empfohlene Anfangsdosis von Ambrisentan beträgt 5 mg einmal täglich und kann anschließend, abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit, auf 10 mg einmal täglich erhöht werden. In der Zulassungsstudie AMBITION erfolgte die Anwendung von Ambrisentan mit einer Anfangsdosis von 5 mg über einen Zeitraum von acht Wochen (2). Daraus ergibt sich für das erste Behandlungsjahr ein Durchschnittsverbrauch von mindestens 1.825 mg bei kontinuierlicher Gabe von 5 mg Ambrisentan einmal täglich (365 Filmtabletten à 5 mg) und maximal 3.370 mg bei einer Dosiserhöhung auf 10 mg Ambrisentan einmal täglich nach acht Wochen (56 Filmtabletten à 5 mg + 309 Filmtabletten à 10 mg). In den Folgejahren liegt der Durchschnittsverbrauch bei mindestens 1.825 mg (365 Filmtabletten à 5 mg) und maximal 3.650 mg (365 Filmtabletten à 10 mg).

Bosentan

Die empfohlene Dosierung von Bosentan beträgt 62,5 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von vier Wochen und sollte anschließend auf 125 mg zweimal täglich erhöht werden (3). Somit ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch von 87.750 mg (56 Filmtabletten à 62,5 mg + 674 Filmtabletten à 125 mg) im ersten Behandlungsjahr und von 91.250 mg (730 Filmtabletten à 125 mg) in den Folgejahren.

Macitentan

Die Behandlung mit Macitentan erfolgt in einer Dosierung von 10 mg einmal täglich (4). Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt demnach bei 3.650 mg (365 Filmtabletten à 10 mg).

Sildenafil

Die empfohlene Dosierung von Sildenafil beträgt 20 mg dreimal täglich (5). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.900 mg (1.095 Filmtabletten à 20 mg).

Tadalafil

Die Anwendung von Tadalafil erfolgt mit einer Dosierung von 40 mg einmal täglich (6). Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt demnach bei 14.600 mg (730 Filmtabletten à 20 mg).

Iloprost

Gemäß Fachinformation sind 6-9 Einzelinhalationsdosen Iloprost pro Tag empfohlen, abhängig vom individuellen Bedarf und der Verträglichkeit. Dabei beträgt die inhalierte Erstdosis 2,5 µg Iloprost und wird bei guter Verträglichkeit auf 5 µg erhöht und anschließend beibehalten. Bei schlechter Verträglichkeit der 5 µg-Dosis sollte die Dosis auf 2,5 µg reduziert werden. Bei Verwendung eines I-NEB-Vernebler-Systems wird je Einzelinhalation eine 1 ml-Ampulle à 10 µg/ml unmittelbar vor der Anwendung in die Verneblerkammer gegeben. Die am Mundstück des Verneblers freigesetzte Inhalationsdosis beträgt je nach Voreinstellung 2,5 µg oder 5 µg (7). Der Verbrauch pro Einzelinhalation liegt somit bei 10 µg Iloprost, woraus sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.900-32.850 µg (2.190-3.285 Einzelinhalationsdosen) ergibt.

Epoprostenol

Die anfängliche Infusionsrate, die zur Dosisbestimmung von Epoprostenol für die Langzeitinfusion eingesetzt wird, liegt nach Angaben der Fachinformation bei 2 ng/kg/min und wird in Schritten von 2 ng/kg/min alle 15 Minuten oder länger erhöht, bis zum Erreichen des maximalen hämodynamischen Nutzens oder bis zum Auftreten dosislimitierender pharmakologischer Effekte (8). Die Langzeitinfusion mit Epoprostenol sollte laut Fachinformation mit Dosierungen begonnen werden, die um 4 ng/kg/min unterhalb der im Rahmen der Dosisbestimmung ermittelten, maximal verträglichen Infusionsrate liegen (8). Da die Dosierung von Epoprostenol – insbesondere während der anfänglichen Dosisbestimmung – patientenindividuell unterschiedlich ist, wird zur Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs von Epoprostenol die in der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie angeführte typische Dosis zu Jahr 1 von 16-30 ng/kg/min herangezogen (15). Gemäß Fachinformation beträgt die Höchstdauer der Anwendung von Epoprostenol als Dauerinfusion 48 Stunden (8), wobei die 48-stündige Infusion im Vergleich zu einer 24-stündigen Anwendung die wirtschaftlichere Alternative darstellt. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg (14) errechnet sich der durchschnittliche Verbrauch somit wie folgt:

- Mindestverbrauch je 48-stündiger Infusion (Dosis = 16 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $16 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 1.243,2 \text{ ng}$

- Verbrauch pro Stunde: $1.243,2 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 74.592 \text{ ng}$
- Verbrauch pro 48 Stunden: $74.592 \text{ ng} \times 48 \text{ Stunden} = 3,6 \text{ mg}$
(3 Durchstechflaschen à 1,5 mg = 4,5 mg)
- Maximalverbrauch je 48-stündiger Infusion (Dosis = 30 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $30 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 2.331 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro Stunde: $2.331 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 139.860 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro 48 Stunden: $139.860 \text{ ng} \times 48 \text{ Stunden} = 6,7 \text{ mg}$
(5 Durchstechflaschen à 1,5 mg = 7,5 mg)
- Mindestverbrauch pro Jahr (Dosis = 16 ng/kg/min):
 - $4,5 \text{ mg} \times 182,5 \text{ Tage} = 821,25 \text{ mg}$ inkl. Verwurf (547,50 Durchstechflaschen à 1,5 mg)
- Maximalverbrauch pro Jahr (Dosis = 30 ng/kg/min):
 - $7,5 \text{ mg} \times 182,5 \text{ Tage} = 1.368,75 \text{ mg}$ inkl. Verwurf (912,50 Durchstechflaschen à 1,5 mg)

Treprostinil subkutan

Die empfohlene Anfangsdosis von Treprostinil bei subkutaner Applikation liegt nach Angaben der Fachinformation bei 1,25 ng/kg/min und wird in den ersten vier Wochen schrittweise um 1,25 ng/kg/min und anschließend um 2,5 ng/kg/min pro Woche erhöht, bis zum Eintreten einer Verbesserung der Symptomatik (9). Zur Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs wird die in der aktuellen ESC/ERS-Leitlinie angeführte typische Dosis zu Jahr 1 von 25-60 ng/kg/min herangezogen (15). Die maximale Anwendungsdauer von verdünntem Treprostinil sollte gemäß Fachinformation 24 Stunden nicht überschreiten. Da die Haltbarkeit von unverdünntem Treprostinil auf 30 Tage begrenzt ist, ergibt sich gegebenenfalls ein Verwurf des unverbrauchten Inhalts der Treprostinil-Durchstechflasche. Bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg (14) errechnet sich der durchschnittliche Verbrauch somit wie folgt:

- Mindestverbrauch je 24-stündiger Infusion (Dosis = 25 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $25 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 1.942,5 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro Stunde: $1.942,5 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 116.550 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro 24 Stunden: $116.550 \text{ ng} \times 24 \text{ Stunden} = 2,8 \text{ mg}$
- Maximalverbrauch je 24-stündiger Infusion (Dosis = 60 ng/kg/min):

- Verbrauch pro Minute: $60 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 4.662 \text{ ng}$
- Verbrauch pro Stunde: $4.662 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 279.720 \text{ ng}$
- Verbrauch pro 24 Stunden: $279.720 \text{ ng} \times 24 \text{ Stunden} = 6,7 \text{ mg}$
- Mindestverbrauch pro Jahr (Dosis = 25 ng/kg/min):
 - $2,8 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 1.020,98 \text{ mg}$ (10,21 Durchstechflaschen à 100 mg)
 - Berücksichtigung der 30-tägigen Anbruchstabilität: 1.216,67 mg [12,17 Durchstechflaschen (365 / 30 Tage) à 100 mg]
- Maximalverbrauch pro Jahr (Dosis = 60 ng/kg/min):
 - $6,7 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 2.450,35 \text{ mg}$ (12,25 Durchstechflaschen à 200 mg)

Treprostinil intravenös

Die Dosierung von intravenösem Treprostinil entspricht jener der subkutanen Anwendung. Bei der intravenösen Applikation entsteht allerdings ein zusätzlicher Verwurf, da bei den gemäß Fachinformation empfohlenen Infusionsgeschwindigkeiten von 0,4 ml/h, 1 ml/h bzw. 2 ml/h zwar jeweils nur 9,6 ml, 24 ml bzw. 48 ml verdünntes Treprostinil pro 24-stündiger Infusion benötigt werden, jedoch Infusionsvolumina von 20 ml, 50 ml bzw. 100 ml vorzubereiten sind. Dies entspricht dem 2,08-fachen des benötigten Volumens von verdünntem Treprostinil. Gemäß Fachinformation muss die Infusionslösung alle 24 Stunden erneuert werden, sodass die bis dahin unverbrauchte Infusionslösung verworfen wird (9). Bei einem durchschnittlichen KG von 77,7 kg (14) errechnet sich der durchschnittliche Verbrauch von Treprostinil zur intravenösen Anwendung daher wie folgt:

- Mindestverbrauch je 24-stündiger Infusion (Dosis = 25 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $25 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 1.942,5 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro Stunde: $1.942,5 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 116.550 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro 24 Stunden: $116.550 \text{ ng} \times 24 \text{ Stunden} = 2,8 \text{ mg}$
 - Verbrauch inkl. Verwurf: $2,8 \text{ mg} \times 2,08 = 5,8 \text{ mg}$
- Maximalverbrauch je 24-stündiger Infusion (Dosis = 60 ng/kg/min):
 - Verbrauch pro Minute: $60 \text{ ng} \times 77,7 \text{ kg} = 4.662 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro Stunde: $4.662 \text{ ng} \times 60 \text{ Minuten} = 279.720 \text{ ng}$
 - Verbrauch pro 24 Stunden: $279.720 \text{ ng} \times 24 \text{ Stunden} = 6,7 \text{ mg}$

- Verbrauch inkl. Verwurf: $6,7 \text{ mg} \times 2,08 = 14,0 \text{ mg}$
- Mindestverbrauch pro Jahr (Dosis = 25 ng/kg/min):
 - $5,8 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 2.127,04 \text{ mg}$ (10,64 Durchstechflaschen à 200 mg)
 - Berücksichtigung der 30-tägigen Anbruchstabilität: 2.433,33 mg [12,17 Durchstechflaschen (365 / 30 Tage) à 200 mg]
- Maximalverbrauch pro Jahr (Dosis = 60 ng/kg/min):
 - $14,0 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 5.104,89 \text{ mg}$ (25,52 Durchstechflaschen à 200 mg)

Selexipag

Die empfohlene Anfangsdosis von Selexipag beträgt 200 µg zweimal täglich und wird wöchentlich in Schritten von 200 µg zweimal täglich bis zu einer Maximaldosis von 1.600 µg zweimal täglich gesteigert (individualisierte Erhaltungsdosis). Bei Nichtverträglichkeit sollte die Dosis auf das vorherige Dosislevel reduziert werden (11). Der Minimal- bzw. Maximalverbrauch im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren berechnet sich somit wie folgt:

- Mindestverbrauch im ersten Behandlungsjahr (Start der Titration mit anschließender Dosisreduktion auf die Anfangsdosis):
 - Woche 1: $2 \times 200 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 2,8 \text{ mg}$ (14 Filmtabletten à 200 µg)
 - Woche 2: $2 \times 400 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 5,6 \text{ mg}$ (28 Filmtabletten à 200 µg)
 - Erhaltungsdosis: $2 \times 200 \text{ µg} \times 351 \text{ Tage} = 140,4 \text{ mg}$ (702 Filmtabletten à 200 µg)

= 148,8 mg (744 Filmtabletten à 200 µg)
- Maximalverbrauch im ersten Behandlungsjahr:
 - Woche 1: $2 \times 200 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 2,8 \text{ mg}$ (14 Filmtabletten à 200 µg)
 - Woche 2: $2 \times 400 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 5,6 \text{ mg}$ (28 Filmtabletten à 200 µg)
 - Woche 3: $2 \times 600 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 8,4 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 200 µg)
 - Woche 4: $2 \times 800 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 11,2 \text{ mg}$ (56 Filmtabletten à 200 µg)
 - Woche 5: $2 \times 1.000 \text{ µg} \times 7 \text{ Tage} = 14,0 \text{ mg}$ (14 Filmtabletten à 200 µg + 14 Filmtabletten à 800 µg)

- Woche 6: $2 \times 1.200 \mu\text{g} \times 7 \text{ Tage} = 16,8 \text{ mg}$ (28 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$ + 14 Filmtabletten à $800 \mu\text{g}$)
- Woche 7: $2 \times 1.400 \mu\text{g} \times 7 \text{ Tage} = 19,6 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$ + 14 Filmtabletten à $800 \mu\text{g}$)
- Woche 8: $2 \times 1.600 \mu\text{g} \times 7 \text{ Tage} = 22,4 \text{ mg}$ (56 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$ + 14 Filmtabletten à $800 \mu\text{g}$)
- Erhaltungsdosis: $2 \times 1.600 \mu\text{g} \times 309 \text{ Tage} = 988,8 \text{ mg}$ (618 Filmtabletten à $1.600 \mu\text{g}$)
 $= 1.089,6 \text{ mg}$ [280 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$ + 60 (inkl. Verwurf) Filmtabletten à $800 \mu\text{g}$ + 618 Filmtabletten à $1.600 \mu\text{g}$]
- Mindestverbrauch in den Folgejahren:
 - $2 \times 200 \mu\text{g} \times 365 \text{ Tage} = 146,0 \text{ mg}$ (730 Filmtabletten à $200 \mu\text{g}$)
- Maximalverbrauch in den Folgejahren:
 - $2 \times 1.600 \mu\text{g} \times 365 \text{ Tage} = 1.168,0 \text{ mg}$ (730 Filmtabletten à $1.600 \mu\text{g}$)

Riociguat

Die empfohlene Anfangsdosis von Riociguat beträgt 1 mg dreimal täglich und wird alle zwei Wochen in Schritten von 0,5 mg dreimal täglich bis zu einer Maximaldosis von 2,5 mg dreimal täglich gesteigert (individualisierte Erhaltungsdosis). Kommt es während der Titrationsphase zu einem Abfall des systolischen Blutdrucks auf unter 95 mmHg und zu Symptomen einer Hypotonie, sollte die zu diesem Zeitpunkt verabreichte Dosis auf das vorherige Dosislevel reduziert werden (12). Der Minimal- bzw. Maximalverbrauch im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren berechnet sich demnach wie folgt:

- Mindestverbrauch im ersten Behandlungsjahr (Start der Titration mit anschließender Dosisreduktion auf die Anfangsdosis):
 - Wochen 1-2: $3 \times 1 \text{ mg} \times 14 \text{ Tage} = 42 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 1 mg)
 - Wochen 3-4: $3 \times 1,5 \text{ mg} \times 14 \text{ Tage} = 63 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 1,5 mg)
 - Erhaltungsdosis: $3 \times 1 \text{ mg} \times 337 \text{ Tage} = 1.011 \text{ mg}$ (1.011 Filmtabletten à 1 mg)
 $= 1.116 \text{ mg}$ (1.053 Filmtabletten à 1 mg + 42 Filmtabletten à 1,5 mg)
- Maximalverbrauch im ersten Behandlungsjahr:
 - Wochen 1-2: $3 \times 1 \text{ mg} \times 14 \text{ Tage} = 42 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 1 mg)

- Wochen 3-4: $3 \times 1,5 \text{ mg} \times 14 \text{ Tage} = 63 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 1,5 mg)
- Wochen 5-6: $3 \times 2 \text{ mg} \times 14 \text{ Tage} = 84 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 2 mg)
- Wochen 7-8: $3 \times 2,5 \text{ mg} \times 14 \text{ Tage} = 105 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 2,5 mg)
- Erhaltungsdosis: $3 \times 2,5 \text{ mg} \times 309 \text{ Tage} = 2.317,5 \text{ mg}$ (927 Filmtabletten à 2,5 mg)
 $= 2.611,5 \text{ mg}$ (42 Filmtabletten à 1 mg + 42 Filmtabletten à 1,5 mg + 42 Filmtabletten à 2 mg + 969 Filmtabletten à 2,5 mg)
- Mindestverbrauch in den Folgejahren:
 - $3 \times 1 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 1.095 \text{ mg}$ (1.095 Filmtabletten à 1 mg)
- Maximalverbrauch in den Folgejahren:
 - $3 \times 2,5 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 2.737,5 \text{ mg}$ (1.095 Filmtabletten à 2,5 mg)

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Sotatercept (WINREVAIR®) | 7.893,73 € (1 x 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung) | 7.444,21 € (2,00 € ^a ; 447,52 € ^b) |
| | 10.505,76 € (1 x 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung) | 9.907,07 € (2,00 € ^a ; 596,69 € ^b) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Ambrisentan (Festbetrag: AMBRISENTAN Mylan®) | 3.007,15 € (60 Filmtabletten à 5 mg) | 3.005,15 € (2,00 € ^a) |
| | 3.134,59 € (60 Filmtabletten à 10 mg) | 3.132,59 € (2,00 € ^a) |
| Bosentan (Festbetrag: BOSENTAN Pharmascience®) | 1.425,00 € (56 Filmtabletten à 62,5 mg) | 1.339,90 € (2,00 € ^a ; 83,10 € ^c) |
| | 1.486,08 € (56 Filmtabletten à 125 mg) | 1.395,50 € (2,00 € ^a ; 88,58 € ^c) |
| Macitentan (Festbetrag: OPSUMIT®) | 1.573,14 € (30 Filmtabletten à 10 mg) | 1.571,14 € (2,00 € ^a) |
| Sildenafil (Festbetrag: SILDENAFIL ratiopharm PAH®) | 72,23 € (30 Filmtabletten à 20 mg) wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen | 70,23 € (2,00 € ^a) |
| | 1.844,80 € (300 Filmtabletten à 20 mg) zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie) | 1.842,80 € (2,00 € ^a) |
| Tadalafil (Festbetrag: TADALAFIL Heumann®) | 25,87 € (8 Filmtabletten à 20 mg) wirtschaftlichste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen | 23,87 € (2,00 € ^a) |
| | 736,19 € (112 Filmtabletten à 20 mg) zweckmäßigste Packungsgröße unter den bestehenden Festbeträgen (Dauertherapie) | 734,19 € (2,00 € ^a) |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|--|--|
| Iloprost (ILOPROST Zentiva®) | 3.392,84 € (168 x 1 ml Ampullen à 10 µg Lösung für einen Vernebler) | 3.227,58 € (2,00 € ^a ; 163,26 € ^b) |
| Epoprostenol (VELETRI®) | 231,19 € (1 x 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) | 201,37 € (2,00 € ^a ; 10,43 € ^b ; 17,39 € ^c) |
| Treprostinil (TREPROSTINIL Tillomed®) | 9.322,72 € (1 x 100 mg Infusionslösung à 5 mg/ml) | 8.867,18 € (2,00 € ^a ; 453,54 € ^b) |
| | 15.555,41 € (1 x 200 mg Infusionslösung à 10 mg/ml) | 14.794,77 € (2,00 € ^a ; 758,64 € ^b) |
| Selexipag (UPTRAVI®) | 6.204,40 € (140 Filmtabletten à 200 µg) | 6.202,40 € (2,00 € ^a) |
| | 3.133,45 € (60 Filmtabletten à 800 µg) | 3.131,45 € (2,00 € ^a) |
| | 3.133,45 € (60 Filmtabletten à 1.600 µg) | 3.131,45 € (2,00 € ^a) |
| Riociguat (ADEMPAS®) | 755,00 € (42 Filmtabletten à 1 mg) | 753,00 € (2,00 € ^a) |
| | 1.498,69 € (84 Filmtabletten à 1 mg) | 1.496,69 € (2,00 € ^a) |
| | 755,00 € (42 Filmtabletten à 1,5 mg) | 753,00 € (2,00 € ^a) |
| | 755,00 € (42 Filmtabletten à 2 mg) | 753,00 € (2,00 € ^a) |
| | 5.104,45 € (294 Filmtabletten à 2,5 mg) | 5.102,45 € (2,00 € ^a) |
| <p>Preisangaben nach Lauer-Taxe Stand 01.07.2024 für die zweckmäßige Vergleichstherapie, IFA-Meldebestätigung vom 27.08.2024</p> <p>a: Apothekenrabatt: 2,00 €</p> <p>b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Quelle: (13)</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Handelsformen und Apothekenverkaufspreise je Packungsgröße für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden der Lauer-Taxe zum Stand vom 01.07.2024 entnommen (16), die Handelsformen und Apothekenverkaufspreise je Packungsgröße für Sotatercept der IFA-Meldebestätigung vom 27.08.2024 (17). Zur Ermittlung der Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte wurden, sofern zutreffend, berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 2,00 € je Packung
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

In der Aufstellung wurden Packungen, die nicht im Vertrieb sind oder nur für den Einsatz im Krankenhaus gekennzeichnet sind, nicht aufgeführt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sotatercept (WINREVAIR®) | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Blutbild mit Bestimmung des Hb-Werts und der Thrombozytenzahl (Mechanisieretes Blutbild, EBM-Ziffer 32120) | 1. Jahr: | |
| | | | 1 x je Zyklus (für 5 Zyklen) und danach 1x alle 3-6 Monate | 6-8 |
| | | | Folgejahre: | |
| | | | 1x alle 3-6 Monate | 2-4 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Ambrisentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | | |
| Bosentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | | |
| Macitentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | | |
| Sildenafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | | |
| Tadalafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | | |
| Iloprost | | I-NEB Vernebler | 1. Jahr: | |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | | 1 | 1 |
| | | | Folgejahre: | |
| | | | 0 | 0 |
| | | I-NEB Programm-Chip | 1. Jahr: | |
| | | | 1 | 1 |
| | | | Folgejahre: | |
| | | | 0 | 0 |
| | | I-NEB Medikamentenkammer | 1 x alle 6 Monate | 2 |
| | | I-NEB Mundstück | 1 x alle 6 Monate | 2 |
| Epoprostenol | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 1. Jahr: | |
| | | | 2 | 2 |
| | | | Folgejahre: | |
| | | | 0 | 0 |
| | | CADD Medikamentenkassette | 1 x alle 2 Tage | 182,5 |
| Treprostinil s.c. | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Infusionspumpe | 1. Jahr: | |
| | | | 2 | 2 |
| | | | Folgejahre: | |
| | | | 0 | 0 |
| | | Medikamentenkassette | 1 x alle 3 Tage | 121,7 |
| Treprostinil i.v. | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 1. Jahr: | |
| | | | 2 | 2 |
| | | | Folgejahre: | |
| | | | 0 | 0 |
| | | CADD Medikamentenkassette | 1 | 365 |
| Selexipag | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | | |
| Riociguat | Vorbehandelte erwachsene | Nicht zutreffend | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|--|---|
| | Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | | | |
| EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; s.c.: Subkutan; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Quelle: (13) | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Sotatercept

Gemäß Fachinformation sind der Hämoglobin (Hb)-Wert und die Thrombozytenzahl vor jeder der ersten fünf Dosen von Sotatercept zu überwachen. Danach sollten der Hb-Wert und die Thrombozytenzahl alle drei bis sechs Monate überprüft und die Dosis bei Bedarf angepasst werden (1). Die Kosten für ein Blutbild mit Bestimmung des Hb-Werts und der Thrombozytenzahl belaufen sich auf 0,50 € (Mechanisiertes Blutbild, Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]-Ziffer 32120) (18). Im ersten Behandlungsjahr fällt diese zusätzliche GKV-Leistung insgesamt 6- bis 8-mal an:

- 5 zusätzliche GKV-Leistungen jeweils vor jedem der ersten 5 Zyklen, d. h. in den ersten 12 Wochen der Behandlung (3 Wochen x 4 Zyklen = 12 Wochen), und
- 1-3 zusätzliche GKV-Leistungen in den verbleibenden 40 Wochen (entspricht rund 9 Monaten).

In den Folgejahren ist ein Blutbild mit Bestimmung des Hb-Werts und der Thrombozytenzahl bei einem drei- bis sechs-monatigen Intervall 2- bis 4-mal erforderlich.

Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich somit zusätzliche GKV-Kosten für Sotatercept von 3,00 € (6 x 0,50 €) bis 4,00 € (8 x 0,50 €). In den Folgejahren fallen zusätzliche GKV-Kosten von 1,00 € (2 x 0,50 €) bis 2,00 € (4 x 0,50 €) an.

Iloprost

Für die Anwendung von Iloprost ist ein Inhalationsgerät (Vernebler) notwendig. Gemäß Fachinformation kommen die Inhalationsgeräte Breelib, I-Neb AAD, sowie Venta-Neb infrage, wobei für den Breelib-Vernebler kein Preis in der Lauer-Taxe hinterlegt ist. Der Venta-Neb-Vernebler ist nur für die Gabe von 2 ml-Ampullen à 10 µg/ml geeignet, während das I-Neb

AAD-Inhalationsgerät für 1 ml-Ampullen passend ist (7). Da für jede Einzelinhalation eine neue Ampulle benötigt wird, ist der Verbrauch von Iloprost bei Verwendung des I-Neb AAD-Inhalationsgeräts geringer und damit wirtschaftlicher. Auch der G-BA hat in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von Riociguat die Kosten für den I-Neb AAD-Vernebler exemplarisch herangezogen (19). Die Kosten für den I-Neb AAD-Vernebler liegen nach Angabe der Lauer-Taxe bei 3.500,00 € und fallen einmalig an (16). Die Anwendung des I-Neb AAD-Verneblers erfordert außerdem einen Programm-Chip zur Steuerung der Dosierung. Die Kosten dafür belaufen sich auf 40,00 €. Zusätzlich fallen Verbrauchsmaterialien an, darunter eine Medikamentenkammer sowie ein Mundstück, welche nach Angaben des Herstellers alle sechs Monate getauscht werden sollen (20). Pro Jahr liegen die Kosten bei 80,00 € (2 x 40,00€) für das I-Neb-Mundstück und bei 320,00 € (2 x 160,00 €) für die I-Neb-Medikamentenkammer. Insgesamt ergeben sich somit zusätzliche GKV-Kosten für Iloprost in Höhe von 3.940,00 € im ersten Behandlungsjahr, sowie von 400,00 € in den darauffolgenden Jahren.

Epoprostenol

Die Anwendung von Epoprostenol erfolgt als intravenöse Dauerinfusion und erfordert daher eine tragbare Infusionspumpe. In der Fachinformation sind drei für die Anwendung von Epoprostenol (VELETRI®) geeignete Pumpen angeführt: CADD-Legacy 1, CADD-Legacy PLUS und CADD-Solis VIP (8). Unter diesen ist die CADD Legacy 1-Infusionspumpe, welche mit einem Preis von 4.436,18 € inkl. Mehrwertsteuer in der Lauer-Taxe gelistet ist, die wirtschaftlichste Option (16). Aus der Fachinformation von Treprostinil, das ebenfalls als Dauerinfusion verabreicht wird, ist zu entnehmen, dass Patient:innen stets über eine funktionsfähige Reservepumpe verfügen müssen, um mögliche Unterbrechungen bei der Arzneimittelzufuhr zu vermeiden (9). Für die GKV fallen somit einmalig Kosten für zwei Pumpen für die Anwendung von Epoprostenol an. Hinzu kommen außerdem Kosten für Verbrauchsmaterialien, darunter Medikamentenkassetten. Da die maximale Infusionsdauer von Epoprostenol 48 Stunden beträgt, muss die Medikamentenkassette spätestens alle zwei Tage erneuert werden, weshalb sich der jährliche Bedarf auf 182,5 Medikamentenkassetten beläuft. Nach Angabe der Lauer-Taxe liegt der Stückpreis für eine 100 ml-CADD Medikamentenkassette bei 43,63 € inkl. Mehrwertsteuer (16). Insgesamt ergeben sich somit jährliche Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 16.834,84 € im ersten Behandlungsjahr und von 7.962,48 € in den Folgejahren.

Treprostinil

Treprostinil wird als kontinuierliche Dauerinfusion, entweder subkutan oder intravenös verabreicht. Die Anwendung von Treprostinil erfordert daher eine geeignete tragbare Infusionspumpe. In der Fachinformation von Treprostinil sind keine expliziten Empfehlungen für spezifische Pumpen angeführt. Aus der Literatur sind verschiedene mögliche Infusionspumpen für die subkutane Anwendung zu entnehmen, darunter die CADD-MS 3 Ambulatory Infusion Pump® (21, 22), sowie die MiniMed™- und I-Jet®-Infusionspumpen (23, 24). Der Hersteller von REMODULIN® empfiehlt neben dem CADD-MS® 3-Modell zudem die REMUNITY®-Infusionspumpe zur subkutanen Anwendung (25). Für keine dieser Pumpen

ist ein Preis in der Lauer-Taxe gelistet, weshalb für die subkutane Anwendung von Treprostinil keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angeführt werden können.

Für die intravenöse Anwendung von Treprostinil sind ebenfalls keine expliziten Empfehlungen für bestimmte Pumpenmodelle aus der Fachinformation zu entnehmen. Jedoch werden folgende Anforderungen an eine Pumpe zur intravenösen Infusion angeführt (9):

- Klein und leicht
- Einstellbare Infusionsraten in Schritten von ca. 0,05 ml pro Stunde
- Typische Flussraten zwischen 0,4 ml und 2 ml pro Stunde
- Warnsignale für Blockierungen und Anzeigen für leere Batterien, Programmierfehler und mechanischen Funktionsstörungen
- Innerhalb von $\pm 6\%$ der vorprogrammierten Infusionsrate oder der stündlichen Dosis akkurat
- Überdrucksteuerung
- Pumpbehälter aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Glas

Diese Anforderungen werden von der CADD Legacy 1-Infusionspumpe, welche auch für die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Epoprostenol herangezogen wurde, erfüllt. Aus diesem Grund wird die CADD Legacy 1-Infusionspumpe zur Ermittlung zusätzlicher GKV-Kosten für Treprostinil angeführt. Die CADD Legacy 1-Infusionspumpe ist mit einem Preis von 4.436,18 € inkl. Mehrwertsteuer in der Lauer-Taxe gelistet (16). Da Patient:innen gemäß Fachinformation stets über eine funktionsfähige Reservepumpe verfügen müssen, um mögliche Unterbrechungen bei der Arzneimittelzufuhr zu vermeiden, fallen für die GKV einmalig Kosten für zwei Infusionspumpen an (9). Hinzu kommen außerdem Kosten für Verbrauchsmaterialien wie Medikamentenkassetten. Die maximale Infusionsdauer von Treprostinil beträgt 24 Stunden, sodass die Medikamentenkassette einmal täglich erneuert werden muss. Daher beläuft sich der jährliche Bedarf auf 365 Medikamentenkassetten. Nach Angabe der Lauer-Taxe liegt der Stückpreis für eine 100 ml-CADD Medikamentenkassette bei 43,63 € inkl. Mehrwertsteuer (16). Insgesamt ergeben sich demnach jährliche Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 24.797,31 € im ersten Behandlungsjahr und von 15.924,95 € in den Folgejahren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| Blutbild mit Bestimmung des Hämoglobin-Werts und der Thrombozytenzahl (Mechanisiertes Blutbild, EBM-Ziffer 32120) | 0,50 € |
| I-NEB Vernebler | 3.500,00 € |
| I-NEB Programm-Chip (2,5 µg rot oder 5 µg violett) | 40,00 € |
| I-NEB Mundstück | 40,00 € |
| I-NEB Medikamentenkammer (2,5 µg rot oder 5 µg violett) | 160,00 € |
| CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 4.436,18 € ^a |
| CADD Medikamentenkassette 100 ml | 43,63 € ^b |
| a: Der Preis berechnet sich aus dem Taxe-Einkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (4.145,96 €) zuzüglich der Mehrwertsteuer von 7 % (reduzierter Steuersatz gemäß Lauer-Taxe). b: Der Preis berechnet sich aus dem Taxe-Einkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (36,66 € pro Stück) zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (13) | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog zum Stand des 3. Quartals 2024 sowie der Lauer-Taxe zum Stand vom 01.07.2024 entnommen. Zusätzlich wurde die Mehrwertsteuer von 7 % für die CADD Legacy 1 Infusionspumpe (reduzierter Steuersatz gemäß Lauer-Taxe) und 19 % für die CADD Medikamentenkassetten berücksichtigt (16, 18).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sotatercept (WINREVAIR®) | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Blutbild mit Bestimmung des Hämoglobin-Werts und der Thrombozytenzahl (Mechanisieretes Blutbild, EBM-Ziffer 32120) | 1. Jahr: |
| | | | 3,00-4,00 € |
| | | | Folgejahre: |
| | | | 1,00-2,00 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Ambrisentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | |
| Bosentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | |
| Macitentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | |
| Sildenafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | |
| Tadalafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | |
| Iloprost | | I-NEB Vernebler | 1. Jahr: |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|--|---|--|
| | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | | 3.500,00 € |
| | | | Folgejahre: |
| | | | 0,00 € |
| | | I-NEB Programm-Chip | 1. Jahr: |
| | | | 40,00 € |
| | | | Folgejahre: |
| | | | 0,00 € |
| | | I-NEB Medikamentenkammer | 320,00 € |
| | | I-NEB Mundstück | 80,00 € |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten | 1. Jahr: 3.940,00 € Folgejahre: 400,00 € |
| Epoprostenol | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 1. Jahr: |
| | | | 8.872,36 € |
| | | | Folgejahre: |
| | | | 0,00 € |
| | | CADD Medikamentenkassette | 7.962,48 € |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten | 1. Jahr: 16.834,84 € Folgejahre: 7.962,48 € |
| | | Treprostinil s.c. | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III |
| | Medikamentenkassette | n.a. | |
| | Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten | n.a. | |
| Treprostinil i.v. | | | 1. Jahr: |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|--|---|---|
| | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | CADD Legacy 1 Infusionspumpe | 8.872,36 € |
| | | | Folgejahre: |
| | | | 0,00 € |
| | | CADD Medikamentenkassette | 15.924,95 € |
| | | Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten | 1. Jahr: |
| | | | 24.797,31 € |
| | | Folgejahre: | |
| | | | 15.924,95 € |
| Selexipag | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | |
| Riociguat | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | Nicht zutreffend | |
| EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; n.a.: Not available (nicht verfügbar); PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; s.c.: Subkutan; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) Quelle: (13) | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sotatercept (WINREVAIR®) | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1. Jahr: | | | |
| | | 169.920,16 € | 3,00 € - 4,00 € | 0,00 € | 169.923,16 € - 169.924,16 € |
| | | Folgejahre: | | | |
| | | 172.383,02 € | 1,00 € - 2,00 € | 0,00 € | 172.384,02 € - 172.385,02 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Ambrisentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1. Jahr: | | | |
| | | 18.281,33 € - 19.137,99 € | 0,00 € | 0,00 € | 18.281,33 € - 19.137,99 € |
| | | Folgejahre: | | | |
| | | 18.281,33 € - 19.056,59 € | 0,00 € | 0,00 € | 18.281,33 € - 19.056,59 € |
| Bosentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1. Jahr: | | | |
| | | 18.135,74 € | 0,00 € | 0,00 € | 18.135,74 € |
| | | Folgejahre: | | | |
| | | 18.191,34 € | 0,00 € | 0,00 € | 18.191,34 € |
| Macitentan | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 19.115,54 € | 0,00 € | 0,00 € | 19.115,54 € |
| Sildenafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 6.726,22 € ^a | 0,00 € | 0,00 € | 6.726,22 € ^a |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|--|---|--|--|
| Tadalafil | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 4.785,35 € ^a | 0,00 € | 0,00 € | 4.785,35 € ^a |
| Iloprost | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1. Jahr: | | | |
| | | 42.073,81 € - 63.110,72 € | 3.940,00 € | 0,00 € | 46.013,81 € - 67.050,72 € |
| | | Folgejahre: | | | |
| | | 42.073,81 € - 63.110,72 € | 400,00 € | 0,00 € | 42.473,81 € - 63.510,72 € |
| Epoprostenol | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1. Jahr: | | | |
| | | 110.250,08 € - 183.750,13 € | 16.834,84 € | 0,00 € | 127.084,91 € - 200.584,96 € |
| | | Folgejahre: | | | |
| | | 110.250,08 € - 183.750,13 € | 7.962,48 € | 0,00 € | 118.212,55 € - 191.712,60 € |
| Treprostinil s.c. | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1. Jahr: | | | |
| | | 107.913,58 € - 181.235,93 € | n.a. | 0,00 € | 107.913,58 € - 181.235,93 € ^b |
| | | Folgejahre: | | | |
| | | 107.913,58 € - 181.235,93 € | n.a. | 0,00 € | 107.913,58 € - 181.235,93 € ^b |
| Treprostinil i.v. | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1. Jahr: | | | |
| | | 180.052,35 € - 377.562,53 € | 24.797,31 € | 0,00 € | 204.849,66 € - 402.359,84 € |
| | | Folgejahre: | | | |
| | | 180.052,35 € - 377.562,53 € | 15.924,95 € | 0,00 € | 195.977,30 € - 393.487,48 € |
| Selexipag | | 1. Jahr: | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|--|---|--|--|
| | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 32.961,33 € - 47.790,19 € | 0,00 € | 0,00 € | 32.961,33 € - 47.790,19 € |
| | | Folgejahre: | | | |
| | | 32.341,09 € - 38.099,31 € | 0,00 € | 0,00 € | 32.341,09 € - 38.099,31 € |
| Riociguat | Vorbehandelte erwachsene Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III | 1. Jahr: | | | |
| | | 19.076,26 € - 19.519,73 € | 0,00 € | 0,00 € | 19.076,26 € - 19.519,73 € |
| | | Folgejahre: | | | |
| | | 19.004,02 € - 19.510,42 € | 0,00 € | 0,00 € | 19.004,02 € - 19.510,42 € |
| <p>a: Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die zweckmäßigste Packungsgröße herangezogen.</p> <p>b: Für Treprostinil s.c. fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Infusionspumpe inkl. Verbrauchsmaterial) an, deren Höhe nicht ermittelt werden konnte.</p> <p>FK: Funktionsklasse; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; n.a.: Not available (nicht verfügbar); PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; s.c.: Subkutan; WHO: World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)</p> <p>Quelle: (13)</p> | | | | | |

In Tabelle 3-17 sind die Kosten der jeweiligen Monotherapien dargestellt.

Für die Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten von Sotatercept sowie der zVT-Arzneimittel Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Epoprostenol, Treprostinil, Selexipag und Riociguat wurde entweder die wirtschaftlichste Packungsgröße oder der Festbetrag herangezogen. Bei Sildenafil und Tadalafil wurde jedoch anstelle der wirtschaftlichsten Packungsgröße die zweckmäßigste herangezogen. Die Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgrößen von Sildenafil (30 Filmtabletten à 20 mg) hätte für Patient:innen zur Folge, dass pro Jahr 36,5 Packungen benötigen würden. Bei Tadalafil würde die Verwendung der wirtschaftlichsten Packungsgröße (8 Filmtabletten à 20 mg) dazu führen, dass 91,25 Packungen pro Jahr benötigt würden. Beides ist nicht praktikabel und entspricht nicht der Versorgungsrealität, weshalb für die Kostenberechnung jeweils die zweckmäßigste Packungsgröße herangezogen wurde.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Die PAH ist nach wie vor eine rasch fortschreitende, lebenszeitverkürzende und damit tödlich verlaufende Erkrankung, die für Patient:innen mit einem hohen Leidensdruck verbunden ist. Die Möglichkeiten der Umstellung oder Eskalation einer PAH-Therapie sind zum aktuellen Zeitpunkt stark begrenzt. Zwar stehen mit ERA, PDE5i, einem sGC-Stimulator, Prostazyklin-Analoga und IP-Rezeptor-Agonisten fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung, diese können aber nur eingeschränkt kombiniert werden, da sie zum Teil Komponenten desselben Signalwegs ansteuern. Zudem ist der Austausch von Präparaten innerhalb eines Signalweges oft nicht zielführend (15).

In der bewertungsrelevanten Studie STELLAR erhielten rund 40 % der Studienpatient:innen eine parenterale Prostazyklin-Therapie, bei einem medianen Diagnosezeitraum der STELLAR-Studienpopulation von 7,3 Jahren (26). Die Erkrankung der Patient:innen war dementsprechend bereits fortgeschritten und alle anderen verfügbaren Wirkansätze waren ausgeschöpft. Für diese Patient:innen stehen derzeit keine weiteren Optionen der Therapieeskalation zur Verfügung (15). Sotatercept ist der erste und einzige Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, die einen anderen Signalweg als bisher verfügbare PAH-Arzneimittel ansteuert. Sotatercept kann demnach als Add-on-Therapie ohne Umstellung der Medikation zu jeder Hintergrundtherapie (einschließlich parenterale Prostazykline) und zu jedem Zeitpunkt im Therapieverlauf hinzugefügt werden (27). Somit stellt Sotatercept eine notwendige Erweiterung der Therapielandschaft dar, insbesondere für Patient:innen, die mit den bereits verfügbaren Behandlungsoptionen austherapiert sind.

In der Studie STELLAR und der offenen Long-Term Follow-Up-Studie SOTERIA erwies sich Sotatercept als gut verträglich, mit Abbruchraten aufgrund von TEAE von lediglich 3,7 % in der Studie STELLAR bzw. 3,5 % in der Studie SOTERIA (26, 28). Darüber hinaus konnten 8,5 % der Patient:innen in der Studie SOTERIA die Dosierung ihrer Prostazyklin-Therapie reduzieren oder diese vollständig absetzen (28), was vor dem Hintergrund der komplexen, kontinuierlichen Verabreichung parenteraler Prostazyklin-Analoga und des damit einhergehenden Risikos schwerwiegender Komplikationen (u. a. Katheter-assoziierten Infektionen und Sepsis) einen bedeutenden Nutzen für Patient:innen darstellt.

Versorgungssituation mit zVT

In Deutschland erfolgt die Versorgung von Patient:innen mit PAH-Arzneimittel, darunter ERA, PDE5i, sGC-Stimulatoren, Prostazyklin-Analoga und IP-Rezeptor-Agonisten, trotz der Schwere der Erkrankung überwiegend ambulant. Der stationäre Anteil an der medikamentösen PAH-Therapie ist hingegen gering. Dies wird durch eine Recherche in anonymisierten Krankenhaus-Falldaten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) GmbH DatenBrowser belegt: Die Suche nach den jeweiligen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes zeigt, dass im Jahr 2023 nur bei maximal 4.270 Klinikfällen PAH-Arzneimittel verabreicht wurden, wovon bei maximal 446 Fällen die Hauptdiagnose PAH (ICD-10-Code I27.0) verschlüsselt war (Tabelle 3-18) (29). Tatsächlich ist von einer deutlich geringeren Fallzahl auszugehen, da PAH-Patient:innen häufig mit mehreren Arzneimitteln während ihres Klinikaufenthaltes behandelt werden und es somit bei der Summierung aller Fälle mit den OPS-Codes der jeweiligen PAH-Arzneimittel zu Doppelzählungen kommt. Für die PDE5i und die Prostazyklin-Analoga Iloprost und Epoprostenol gibt es keine OPS-Codes, sodass für diese Arzneimittel keine Fallzahlen vorliegen.

Die Erstattung der Mehrheit der derzeit verfügbaren PAH-Arzneimittel erfolgt außerhalb der Fallpauschalen, entweder als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) oder über Zusatzentgelte (ZE) (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Erstattung von PAH-Arzneimitteln im stationären Bereich

| Wirkstoff | OPS-Code | NUB | ZE | Fälle 2023 | Fälle 2023 mit Hauptdiagnose I27.0 |
|---|----------|-----------------|-------------|------------|------------------------------------|
| Ambrisentan | 6-004.2* | - | ZE2024-84 | 344 | 46 |
| Bosentan | 6-002.f* | - | ZE2024-56 | 1.155 | 20 |
| Macitentan | 6-007.h* | - | ZE2024- 163 | 1.107 | 157 |
| Sildenafil | - | - | - | - | - |
| Tadalafil | - | - | - | - | - |
| Riociguat | 6-008.0* | - | ZE2024- 164 | 1.063 | 58 |
| Selexipag | 6-009.k | Status 1 (#45) | - | 440 | 106 |
| Iloprost | - | - | - | - | - |
| Treprostinil | 6-004.b | Status 1 (#181) | - | 161 | 59 |
| Epoprostenol | - | - | - | - | - |
| NUB: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie; ZE: Zusatzentgelt Quellen: (29-32) | | | | | |

Patientenpräferenz

Aufgrund der Verabreichung von Sotatercept als subkutane Injektion alle drei Wochen ist von einer deutlich besseren Compliance im Vergleich zu einer täglichen (z. B. Ambrisentan, Macitentan, Tadalafil) oder mehrmals täglichen oralen Einnahme (z. B. Bosentan, Sildenafil,

Selexipag, Riociguat) bzw. mehrmals täglichen Inhalation (Iloprost) auszugehen. Zudem ist die Anwendung von Sotatercept wesentlich komfortabler im Vergleich zu Prostazyklin-Analoga, deren Applikation als subkutane oder intravenöse Dauerinfusion mit einem großen Aufwand für Patient:innen, etwa aufgrund der regelmäßig erforderlichen Wechsel der Infusionen sowie der aseptischen Vorbereitung der Infusionslösungen, verbunden ist (8, 9).

Kontraindikationen gemäß Abschnitt 4.3. der Fachinformation

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

Patienten mit einer konstanten Thrombozytenzahl $< 50,0 \times 10^9/l$ vor Beginn der Behandlung.

Therapieabbrüche

In der Studie STELLAR brachen 6,1 % der Patient:innen bei einer medianen Behandlungsdauer von 44,7 Wochen ihre Therapie mit Sotatercept ab. Die Abbruchrate aufgrund von TEAE lag bei 3,7 % (26). Dementsprechend ist von einer geringen Abbruchrate unter einer Therapie mit Sotatercept auszugehen.

Versorgungsbereich

Patient:innen mit PAH der WHO-FK II und III werden primär ambulant behandelt. Dementsprechend erfolgt auch der Einsatz von Sotatercept hauptsächlich ambulant. Der Umfang des Einsatzes von Sotatercept im stationären Bereich wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als vernachlässigbar angesehen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten für Sotatercept zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die für den Abschnitt 3.3 herangezogenen Quellen umfassen vornehmlich die Fachinformationen der angeführten Arzneimittel. Die Berechnung der Kosten basiert auf aktuellen Informationen der Lauer-Taxe (16) (Quelle für Sotatercept-Kosten, siehe Abschnitt 3.3.3 (17)). Für die Angaben zu den Versorgungsanteilen wurde auf den klinischen Studienbericht der Studie STELLAR (26) und eine Präsentation vorläufiger Daten der Studie SOTERIA (28) zurückgegriffen, sowie auf den Fallpauschalen-Katalog, Informationen zu NUB und Krankenhaus-Falldaten der InEK GmbH (29-32). Sämtliche Quellen sind im Textverlauf konkret benannt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. 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.
2. Mylan Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten. Stand der Information: April. 2022.
3. Pharmascience International Limited. Fachinformation Bosentan Pharmascience 62,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: März. 2024.
4. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Opsumit® (Macitentan) 10 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2022.
5. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2022.
6. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Tadalafil Heumann 20 mg Filmtabletten. Stand der Information: November. 2023.
7. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Iloprost Zentiva 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler. Stand der Information: Dezember 2022.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation VELETRI® (Epoprostenol) 0,5 mg/- 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2022.
9. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Treprostinil Tillomed 10 mg/ml Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2022. 2022.
10. Ferrer Internacional S.A. Fachinformation REMODULIN (Treprostinil) 10 mg/ml Infusionslösung. Stand der Information: Juli. 2021.
11. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Uptravi® (Selexipag) 200/400/600/800/1.000/1.200/1.400/1.600 Mikrogramm Filmtabletten. Stand der Information: März. 2024.

12. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Adempas® (Riociguat) 0,5 mg/–1 mg/–1,5 mg/–2 mg/–2,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2023.
13. MSD Sharp & Dohme GmbH. Jahrestherapiekosten. 2024.
14. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 11.07.2024]
15. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2022;61(1).
16. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0. Stand: 01.07.2024. 2024. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>. [Zugriff am: 11.07.2024]
17. Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH. Auftragsbestätigung Winrevair® (Sotatercept). 2024.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2024.pdf. [Zugriff am: 11.09.2024]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Riociguat (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: PAH). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6829/2020-09-03_AM-RL-XII_Riociguat_D-528_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.09.2024]
20. Philips Respironics. I-neb AAD System Gebrauchsanleitung. 2012. Verfügbar unter: https://eu-data.manualslib.com/pdf/de/pdf2/10/962/96164-philips/respironics_ineb_aad_system.pdf?89636bdaa3069b079b606486eeb1deff. [Zugriff am: 11.07.2024]
21. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2019;7(3):239-48.
22. Skoro-Sajer N, Gerges C, Balint OH, Kohalmi D, Kaldararova M, Simkova I, et al. Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. Heart. 2018;104(14):1195-9.
23. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165(6):800-4.
24. Waligóra M, Żuławska B, Tomaszewski M, Roset P, Kopeć G. Patient Satisfaction with a Dedicated Infusion Pump for Subcutaneous Treprostinil to Treat Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of Personalized Medicine. 2023;13(3):423.
25. United Therapeutics Corporation. REMODULIN. Subcutaneous (SC) Pump Options. 2024. Verfügbar unter: <https://www.remodulin.com/pump-options>. [Zugriff am: 11.07.2024]

26. Merck Sharp & Dohme LLC. Rahway. NJ, USA. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH 2023.
27. Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1478-90.
28. Preston IR. SOTERIA: A long-term follow-up study of sotatercept for pulmonary arterial hypertension. 2024.
29. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). InEK DatenBrowser - Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://datenbrowser.inek.org/DRG202401>. [Zugriff am: 11.07.2024]
30. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz. Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz. Pflegeerlöskatalog gemäß Paragraf 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20242/fallpauschalen-katalog-20242>. [Zugriff am: 11.07.2024]
31. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2024/neue-untersuchungs-und-behandlungsmethoden-nub/aufstellung-der-informationen-nach-6-abs.-2-khentgg-fuer-2024>. [Zugriff am: 11.07.2024]
32. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2024. Mit Aktualisierung vom 20.11.2023. 2024. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/ops/kode-suche/htmlops2024/index.htm>. [Zugriff am: 11.07.2024]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bzw. der Produktinformation von WINREVAIR® (Stand: August 2024) entnommen worden (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Testung des Hämoglobinswertes und der Thrombozytenzahl

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

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

- Hb-Wert steigt um $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) gegenüber der vorherigen Dosis und liegt über der oberen Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN).
- Hb-Wert steigt um $> 2,48$ mmol/l (4 g/dl) gegenüber dem Ausgangswert.
- Hb-Wert steigt um $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) über ULN.
- Die Thrombozytenzahl fällt unter $< 50 \times 10^9/l$.

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

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

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

Anforderung an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur notwendig.

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

Dosierung

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

Empfohlene Initialdosis

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

Die Behandlung wird mit einer Einzeldosis von 0,3 mg/kg (siehe Tabelle 3-19) initiiert.

Tabelle 3-19 Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,3 mg/kg

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

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

Empfohlene Zieldosis

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

Tabelle 3-20: Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,7 mg/kg

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

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

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

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

- Hb-Wert steigt um $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) gegenüber der vorherigen Dosis und liegt über ULN.

- Hb-Wert steigt um $> 2,48$ mmol/l (4 g/dl) gegenüber dem Ausgangswert.
- Hb-Wert steigt um $> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) über ULN.
- Die Thrombozytenzahl fällt $< 50 \times 10^9/l$.

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

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

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

Versäumte Dosis

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

Ältere Menschen

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

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Sotatercept wurde bei PAH-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) nicht untersucht.

Leberfunktionsbeeinträchtigung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Winrevair bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Winrevair ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

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

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

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

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

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

Auswahl des passenden Produktsets

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

Anleitungen zur Rekonstitution und Anwendung

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

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

Rekonstitution

- Entnehmen Sie das Set aus dem Kühlschrank und warten Sie 15 Minuten, damit die Fertigspritze(n) und das Arzneimittel vor der Zubereitung Raumtemperatur annehmen können.

- Überprüfen Sie die Durchstechflasche, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel das Verfalldatum nicht überschritten hat. Das Pulver sollte weiß bis cremefarben sein und kann in Form eines unversehrten Pulverkuchens oder in Bruchstücken vorliegen.
- Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche mit dem Pulver und wischen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab.
- Setzen Sie den Durchstechflaschen-Adapter auf die Durchstechflasche.
- Untersuchen Sie die Fertigspritze visuell auf Schäden oder Unversehrtheit. Überprüfen Sie visuell das sterile Wasser in der Fertigspritze, um sicherzustellen, dass keine sichtbaren Partikel vorhanden sind.
- Brechen Sie die Schutzkappe der Fertigspritze ab und verbinden Sie die Spritze mit dem Durchstechflaschen-Adapter.
- Injizieren Sie das gesamte sterile Wasser aus der verbundenen Fertigspritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
- Die mit der 45-mg-Durchstechflasche gelieferte Fertigspritze enthält 1,0 ml steriles Wasser.
- Die mit der 60-mg-Durchstechflasche gelieferte Fertigspritze enthält 1,3 ml steriles Wasser.
- Nach der Rekonstitution kann die 45-mg-Durchstechflasche höchstens eine Dosis von 0,9 ml des Arzneimittels liefern und die 60-mg-Durchstechflasche höchstens eine Dosis von 1,2 ml des Arzneimittels liefern. Die Endkonzentration nach der Rekonstitution ist 50 mg/ml.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Arzneimittel zu rekonstituieren. Bitte nicht schütteln oder kräftig bewegen.
- Lassen Sie die Durchstechflasche bis zu 3 Minuten stehen, damit sich mögliche Luftblasen auflösen.
- Überprüfen Sie visuell die rekonstituierte Lösung. Bei ausreichender Auflösung sollte die rekonstituierte Lösung klar bis opaleszierend und farblos bis leicht bräunlich-gelb sein und keine Klumpen oder Pulver aufweisen.
- Schrauben Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab und entsorgen Sie die entleerte Spritze in einem durchstichsicheren Behälter.
- Wenn ein Set mit 2 Durchstechflaschen verschrieben wurde, wiederholen Sie die Schritte aus diesem Abschnitt zur Vorbereitung der zweiten Durchstechflasche.
- Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung so schnell wie möglich, jedoch nicht später als 4 Stunden nach der Rekonstitution.

Vorbereitung der Dosierspritze

Bevor Sie die Dosierspritze vorbereiten, überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung visuell. Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis opaleszierend und farblos bis leicht bräunlich-gelb sein und keine Klumpen oder Pulver aufweisen.

- Wischen Sie den Durchstechflaschen-Adapter mit einem Alkoholtupfer ab.
- Entnehmen Sie die Dosierspritze aus ihrer Verpackung und setzen Sie die Spritze auf den Durchstechflaschen-Adapter.
- Drehen Sie die Spritze und die Durchstechflasche auf den Kopf und entnehmen Sie das entsprechende Volumen für die Injektion, basierend auf dem Gewicht des Patienten.
- Wenn die Dosismenge die Verwendung von zwei Durchstechflaschen erfordert, entnehmen Sie den gesamten Inhalt der ersten Durchstechflasche und überführen Sie den gesamten Inhalt langsam in die zweite Durchstechflasche, um die Dosisgenauigkeit sicherzustellen.
- Drehen Sie die Spritze und die Durchstechflasche auf den Kopf und entnehmen Sie die erforderliche Menge an Arzneimittel.
- Drücken Sie bei Bedarf den Kolben hinein, um überschüssiges Arzneimittel oder Luft aus der Spritze zu entfernen.
- Schrauben Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter ab und befestigen Sie die Kanüle an der Dosierspritze.

Anwendung

Winrevair ist als subkutane Einzelinjektion anzuwenden.

- Wählen Sie die Injektionsstelle am Bauch (mindestens 5 cm vom Nabel entfernt), Oberschenkel oder Oberarm und wischen Sie sie mit einem Alkoholtupfer ab. Wählen Sie für jede Injektion eine neue Stelle aus, die nicht vernarbt, empfindlich oder verletzt ist.
- Bei der Anwendung durch den Patienten oder die Pflegekraft sind diese dahingehend zu instruieren, nur den Bauch oder den Oberschenkel als Einstichstelle zu verwenden (siehe Gebrauchsanweisungsbroschüre).
- Führen Sie eine subkutane Injektion durch.
- Entsorgen Sie die entleerte Spritze in einem durchstichsicheren Behälter. Verwenden Sie die Spritze nicht erneut.

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

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

Rückverfolgbarkeit

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

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

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

Erythrozytose

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

Schwere Thrombozytopenie

Bei einigen Patienten, die Sotatercept anwendeten, wurde eine verringerte Thrombozytenzahl, einschließlich schwerer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$), beobachtet. Bei Patienten, die zusätzlich eine Prostacyclin-Infusion erhielten, wurde häufiger über Thrombozytopenie berichtet (21,5 %) als bei Patienten, die keine Prostacyclin-Infusion erhielten (3,1 %) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine schwere Thrombozytopenie kann das Risiko von Blutungsereignissen erhöhen. Die Thrombozytenzahl ist vor jeder der ersten 5 Dosen oder länger, wenn die Werte instabil sind, und danach alle 3 bis 6 Monate zu überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwerwiegende Blutungen

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

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

Einschränkung der klinischen Daten

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

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**b) Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen gemäß Abschnitt 4.6 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation:*****Abschnitt 4.6 der Fachinformation: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit******Frauen im gebärfähigen Alter***

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen der Fachinformation***Erhöhte Hämoglobin-Werte***

In STELLAR wurden Nebenwirkungen zu erhöhten Hb-Werten („Hämoglobin erhöht“ und „Polyzythämie“) bei 8,6 % der Patienten unter Sotatercept berichtet. Basierend auf Labordaten traten moderate Anstiege des Hb-Werts [$> 1,24 \text{ mmol/l}$ (2 g/dl)] über der oberen Normgrenze, ULN) bei 15,3 % der Patienten unter Sotatercept auf. Anstiege der Hb-Werte wurden durch Dosisanpassungen kontrolliert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie („Thrombozytopenie“ und „verminderte Thrombozytenzahl“) wurde bei 10,4 % der Patienten unter Sotatercept berichtet. Bei 2,5 % der Patienten unter Sotatercept trat eine starke Verringerung der Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ auf. 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 %). Thrombozytopenie konnte durch Dosisanpassungen kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Teleangiektasien

Teleangiektasien wurden bei 16,6 % der Patienten unter Sotatercept beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 18,6 Wochen. Therapieabbrüche aufgrund von Teleangiektasien traten bei 1 % der Patienten in der Sotatercept-Gruppe auf.

Erhöhter Blutdruck

Erhöhter Blutdruck wurde bei 4,3 % der Patienten unter Sotatercept berichtet. Bei Patienten unter Sotatercept stieg der mittlere systolische Blutdruck gegenüber dem Ausgangswert um 2,2 mmHg und der diastolische Blutdruck um 4,9 mmHg nach 24 Wochen.

Ältere Patienten

Mit Ausnahme von Blutungsereignissen (eine kollektive Gruppe von unerwünschten Ereignissen mit klinischer Bedeutung) gab es keine Unterschiede in der Sicherheit zwischen den Untergruppen der < 65 -Jährigen und der ≥ 65 -Jährigen. Blutungsereignisse traten häufiger in der älteren Sotatercept-Subgruppe auf (52 % versus 31,9 % bei Patienten < 65 Jahren); es gab jedoch kein nennenswertes Ungleichgewicht zwischen den Alterskategorien für ein spezifisches Blutungsereignis. Bei 3,6 % der Patienten < 65 Jahren und bei 8,0 % der Patienten ≥ 65 Jahre, die Sotatercept erhielten, kam es zu schwerwiegenden Blutungen.

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

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

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

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

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

Patienten mit einer konstanten Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ vor Beginn der Behandlung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

Abschnitt 4.5 der Fachinformation: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Weitere Einschränkungen der Anwendung

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Sotatercept hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt B** der Produktinformation von WINREVAIR[®] entnommen worden (1).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt C** der Produktinformation von WINREVAIR[®] entnommen worden (1).

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSUR)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem **Anhang II Abschnitt D** der Produktinformation von WINREVAIR[®] entnommen worden (1).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Zulassungsinhaber (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Die nachfolgende Information ist dem EU RMP, freigegeben am 27. Juni 2024, Version 1.0 von Sotatercept entnommen worden (2).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:

Dieser RMP ist nicht mit einer zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahme (Additional Risk Minimisation Measure, ARMM) verbunden. Um die wichtigsten Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Arzneimittels auszuräumen, sind routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen, wie in Teil V.1 des EU RMPs beschrieben, ausreichend.

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen am Anfang von sowohl in Fach- als auch Gebrauchsinformation entsprechend aufgenommen. Sie betreffen alle Risikoelemente gleichermaßen, d. h. die wichtigen identifizierten Risiken, die potentiellen Risiken und auch die Risiken durch fehlende Informationen.

Informationen am Anfang der Fachinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht erforderlich

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) bzw. den Anhängen I und II der Produktinformation zur Zeit der Erstellung des Dossiers von WINREVAIR® entnommen. Zusätzlich wurde für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 die Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plan sowie der European Public Assessment Report (EPAR) verwendet.

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (EMA). EPAR Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Anhänge I-III): WINREVAIR®. Stand: August. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). EU RISK MANAGEMENT PLAN, VERSION 1.0 for WINREVAIR® 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen

ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|------------------|-------------------------------------|--|--|
| Nicht zutreffend | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben zu ärztlichen Leistungen entstammen der aktuellen Fachinformation für Sotatercept (WINREVAIR®) mit dem Stand August 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für

die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. 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.