



(21783) WINREVAIR, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2024 mit Wiedererwägungsverfügung per 1. Januar 2025

1 Zulassung Swissmedic

WINREVAIR wurde von Swissmedic per 16. Oktober 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

„WINREVAIR ist, in Kombination mit einer Standardtherapie für die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), indiziert zur Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse (FC) II bis III, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zur Verzögerung der Krankheitsprogression (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Die Wirksamkeit wurde in einer PAH Population einschliesslich folgender Ätiologien gezeigt: idiopathische und hereditäre PAH, PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung, medikamenten- oder toxininduzierte PAH oder PAH in Zusammenhang mit einem angeborenen Herzfehler mit reparierten Shunts (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Sotatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, welches als Activin-Signalweg-Inhibitor wirkt mit hoher Selektivität für Activin A, ein dimerisches Glykoprotein, das zur Superfamilie der Liganden des transforming growth factors β (TGF- β) gehört. Activin A bindet an den Activinrezeptor Typ IIA (ActRIIA) und reguliert entscheidende Signalwege für Entzündung, Zellproliferation, Apoptose und Gewebemöostase.

Die Activin-A-Werte sind bei PAH Patienten erhöht. Die Bindung von Activin an ActRIIA fördert die proliferative Signalübertragung, während die antiproliferative Signalübertragung über den Typ-II-Rezeptor des bone morphogenetic proteins (BMPRII) verringert wird. Das der PAH zugrunde liegende Ungleichgewicht der ActRIIA-BMPRII-Signalübertragung führt zu einer Hyperproliferation der Gefässzellen, welche ein pathologisches Remodelling der Pulmonalarterienwand verursacht, das arterielle Lumen einengt und den pulmonalen Gefässwiderstand erhöht. Dies führt zu einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck und einer rechtsventrikulären Dysfunktion.

Sotatercept fängt überschüssiges Activin A sowie andere Liganden des ActRIIA und hemmt so die Activin-Signalübertragung. Dadurch bringt Sotatercept die proproliferative (ActRIIA/Smad2/3-vermittelte)

und die antiproliferative (BMPRII/Smad1/5/8-vermittelte) Signalübertragung wieder ins Gleichgewicht und moduliert die Gefäßproliferation.

Krankheitsbild¹

Die pulmonale arterielle Hypertonie, kurz PAH, ist eine Form der pulmonalen Hypertonie. Ursache ist eine Erkrankung der Lungengefäße (pulmonale Vaskulopathie). Dadurch steigt der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) und der pulmonalvaskuläre Druck (PAP). In Folge kommt es zu einem rechtsventrikulären Remodelling und einem Rechtsherzversagen. Eine PAH liegt vor, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) bei >20 mmHg und der pulmonalvaskuläre Widerstand bei >2 WE liegt.

Die PAH wird nach der ESC/ERS-Klassifikation der Gruppe 1 der pulmonalen Hypertonie zugeordnet:

| | |
|--|---|
| Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) | 1.1 Idiopathische PAH 1.1.1 Nicht-Responder in der Vasoreaktivitätstestung 1.1.2 Akute Responder in der Vasoreaktivitätstestung 1.2 Hereditäre PAH^a 1.3 PAH assoziiert mit Medikamenten/Toxinen^a 1.4 PAH assoziiert mit 1.4.1 Bindegewebserkrankung 1.4.2 HIV-Infektion 1.4.3 Portaler Hypertonie 1.4.4 Angeborenem Herzfehler 1.4.5 Schistosomiasis 1.5 PAH mit Zeichen venöser/kapillärer (PVOD/PCH) Beteiligung 1.6 Persistierende PH des Neugeborenen |
|--|---|

Die Symptome der PAH sind unspezifisch und hauptsächlich Folge der progredienten rechtsventrikulären Dysfunktion. Leitsymptom ist die Dyspnoe.

Die Symptomatik ordnet man anhand der WHO-Klassifikation ein:

- WHO-FC I: Asymptomatische PAH-Patienten ohne Einschränkung in ihrer körperlichen Aktivität.
- WHO-FC II: Patienten mit PAH, die in ihrer körperlichen Aktivität leicht eingeschränkt sind. Keine Beschwerden in Ruhe. Bei gewöhnlicher körperlicher Aktivität treten Dyspnoe, Müdigkeit, Thoraxschmerzen oder Präsynkopen auf.
- WHO-FC III: PAH-Patienten mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichte körperliche Aktivität führt zu Dyspnoe, Müdigkeit, Thoraxschmerzen oder Präsynkopen.
- WHO-FC IV: PAH-Patienten, die nicht in der Lage sind, eine körperliche Tätigkeit beschwerdefrei auszuüben. Diese Patienten zeigen Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können auch in Ruhe vorhanden sein. Die Beschwerden werden durch jede körperliche Aktivität verstärkt.

Die PAH ist eine schwerwiegende, fortschreitende und nicht heilbare Erkrankung. Die Prognose der PAH ist schlecht, mit einer schnellen und unaufhaltsamen Verschlechterung, welche zu einem medianen Überleben von 5-7 Jahren trotz verfügbarer Therapien führt².

Standard of Care^{3,4}

Es existiert derzeit keine kausale Therapie der PAH. Patienten mit einer PAH sollten zur Beurteilung und Behandlung an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden. Vor Einleitung einer Therapie sollte der Schweregrad der Erkrankung sowie das Ausgangsrisiko für die Krankheitsprogression und die individuelle Mortalität bewertet werden.

¹ DocCheck, Pulmonararterielle Hypertonie, letzter Edit: 21.03.2024

² Hoepfer, M.M., et al., Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Eur Respir J, 2022. 59(6).

³ UpToDate, Treatment of pulmonary arterial hypertension (group 1) in adults: Pulmonary hypertension-specific therapy, topid last updated: 15. Mai 2024

⁴ Rosenkranz S. et al., Kommentar zu den Leitlinien (2022) der ESC/ERS zur Diagnostik und Behandlung der pulmonalen Hypertonie. Die Kardiologie, 2023. Vol 18(14-16)

Patienten mit positivem Vasoreaktivitätstest⁵ (je nach Quelle <10% bzw. 10-20% der Patienten mit I-PAH, HPAH oder DPAH) werden initial mit hochdosierten Calciumantagonisten behandelt (Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nifedipin). Falls die Patienten innerhalb von 3-6 Monaten die WHO Funktionsklasse I oder II und eine (nahezu) Normalisierung der Hämodynamik nicht erreichen, so soll eine Therapieescalation mit gezielten PAH-Medikamenten erwogen werden.

Patienten, welche die Vaso-responder-Kriterien nicht erfüllen und keine relevanten Komorbiditäten aufweisen, werden nach einer Risiko-adaptierten Strategie mit gezielten PAH-Arzneimitteln behandelt mit dem Ziel einen niedrigen Risikostatus zu erreichen.

Zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie für Patienten IPAH/HPAH/DPAH und durch Bindegeweberkrankungen bedingter pulmonal arterieller Hypertonie ohne kardiopulmonale Komorbiditäten wird der folgende Therapiealgorithmus empfohlen:

- Bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Mortalitätsrisiko soll eine initiale duale Kombinationstherapie aus PDE5i und ERA angewendet werden. Bei Patienten mit niedrigem Risiko unter Therapie sollte meist ein Fortführen der bestehenden Behandlungsstrategie favorisiert werden. Für Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko kann die Therapieerweiterung um den PRA Selexipag oder ein Wechsel von PDE5i auf den sGC-Stimulator Riociguat erwogen werden.
- Bei Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko sollte die initiale duale orale Kombinationstherapie aus PDE5i und ERA inklusive eines parenteralen Prostacyclinanalogons erwogen werden. Geeignete Patienten mit intermediär-hohem oder hohem Risiko sollten aufgrund des erheblichen Mortalitätsrisikos einer parenteralen PCA-Therapie zugeführt werden.

Zeigt sich unter maximaler Therapie ein Krankheitsprogress, so sollten die Patienten rechtzeitig bezüglich einer Lungentransplantation evaluiert werden.

Bei Patienten mit IPAH/HPAH/DPAH mit kardiopulmonalen Komorbiditäten, die unter einer PDE5i- oder ERA-Monotherapie ein intermediäres oder hohes Mortalitätsrisiko aufweisen, können auf individueller Basis zusätzliche PAH-Medikamente erwogen werden.

Folgende Arzneimittel, stehen zur gezielten PAH-Therapie zur Verfügung:

- Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA); orale Applikation
 - Ambrisentan (VOLIBRIS und Generika)
 - Bosentan (TRACLEER und Generika)
 - Macitentan (OPSUMIT)
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i); orale Applikation
 - Tadalafil (ADCIRCA und Generika)
 - Sildenafil (REVATIO und Generika)
- Prostacyclin-Analoga (PCA); je nach Präparat intravenöse oder inhalative Applikation
 - Epoprostenol (VELETRI)⁶
 - Iloprost (VENTAVIS)⁷
 - Treprostinil (REMODULIN⁸ und Generika)
- Prostacyclin-Rezeptoragonisten (PRA); orale Applikation
 - Selexipag (UPTRAVI)⁹
- Guanylatzyklase-Stimulatoren (sGC); orale Applikation
 - Riociguat (ADEMPAS)

Studienlage

⁵ DocCheck Flexicon, Pulmonalarterielle Hypertonie, letzter Edit: 23.03.2024; Bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder medikamenten/drogen-assoziiertes PAH wird im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung ein Vasoreaktivitätstest mit inhalativem Stickstoffmonoxid oder inhalativem Iloprost durchgeführt. Bei <10% der Patienten zeigt sich ein akutes Ansprechen. Es ist definiert als eine Senkung des mPAP um ≥ 10 mmHg bis zu einem absoluten Wert von ≤ 40 mmHg bei erhöhtem oder unverändertem Herzzeitvolumen. In diesem Fall besteht die Indikation zur Therapie mit hochdosierten Calciumantagonisten.

⁶ nicht von der OKP übernommen

⁷ PAH mit NYHA-Klasse III-IV

⁸ Langzeitbehandlung von primärer pulmonaler Hypertonie und pulmonal arterieller Hypertonie mit Bindegeweberkrankung bei Patienten mit NYHA III und IV (Einteilung nach der New York Heart Association): Vergütung bei Versagen der oralen und inhalativen Therapie.

⁹ PAH mit NYHA-Klasse III-IV

Sotatercept wurde im Rahmen einer randomisierten Phase 3 Studie (STELLAR) zur Behandlung der PAH bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bis III in Kombination mit der PAH-Standardtherapie untersucht. Nach Abschluss der Studie waren die Patienten berechtigt in die laufende SOTERIA-Studie aufgenommen zu werden.

Studienübersicht:

- 2022 PULSAR (NCT03496207), Phase-2-Studie, 24-wöchige Behandlungsdauer
- 2022 SPECTRA (NCT03738150), Phase 2a- Studie, 24-wöchige Behandlungsdauer
- 2022 STELLAR (NCT04576988), Phase-3-Studie, WHO-FC II bis III, 24-wöchige Behandlungsdauer
- 2025 ZENITH (NCT04896008), Phase-3-Studie, WHO-FC III bis IV
- 2026 HYPERION (NCT04811092), Phase-3-Studie bei Patienten mit einer PAH-Neudiagnose
- 2027 SOTERIA-Langzeitstudie (NCT04796337) zur Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sotatercept bei erwachsenen Patienten mit PAH, in welche Patienten der Studien PULSAR, SPECTRA und STELLAR eingeschlossen werden konnten, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotatercept bis zu 7 Jahren zu untersuchen.
- 2028 MOONBEAM (NCT05587712), Phase-2-Studie bei pädiatrischen PAH-Patienten der WHO-Gruppe 1, 24-wöchige Behandlungsdauer

| Abkürzungen/Begriffe | |
|-----------------------------|---|
| 6MWD | 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute walk distance) |
| CCB | Kalziumkanalblocker/Kalziumantagonist |
| DPAH | Medikamenten-assoziierte pulmonale arterielle Hypertonie |
| HPAH | Heteridäre pulmonaler arterielle Hypertonie |
| IPAH | Idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie |
| NT-proBNT | N-terminal pro-B-type natriuretic peptide |
| PAH | pulmonale arterielle Hypertonie |
| PCA | Prostacyclinanaloga |
| PDE5I | Phosphodiesterase-5-Hemmer |
| PRA | Prostacyclin-Rezeptor-Agonist |
| PVR | pulmonalvaskulärer Widerstand, pulmonaler Gefäßwiderstand |
| TEAE | Treatment-emergent adverse event |
| WE / WU | Wood-Einheiten, Wood-Units |

Studie 1

Hoepfer, M. M. (2023). Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med, 388 (16), 1478 1490.

Design

Eine 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studien zum Nachweis der Überlegenheit.

Intention-to-treat Analyse.

Patienten, welche die 24-wöchige Behandlung (bis zur 9. Visite) abgeschlossen hatten, waren berechtigt, an der doppelblinden Langzeit-Behandlungsphase bis zu 72 Wochen teilzunehmen (Daten-Stichtag 26. August 2022).

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien:

- Erwachsene ab 18 Jahren
- Dokumentierte diagnostische Rechtsherzkatheterisierung (RHC) zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Screening, welche die Diagnose einer PAH der WHO Gruppe 1 mit einem der folgenden Subtypen bestätigte:
 - idiopathische PAH
 - hereditäre PAH
 - Medikamenten-/Toxininduzierte PAH
 - PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen

- PAH assoziiert mit einfachen kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts mindestens 1 Jahr nach Korrektur
- WHO-Funktionsklasse II oder III
- Pulmonaler Gefäßwiderstand von ≥ 5 WU und ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck von ≤ 15 mmHg
- Stabile Dosis der PAH-Hintergrundtherapie innerhalb 90 Tagen vor dem Screening
- 6MWD beim Screening ≥ 150 und ≤ 500 m

Relevante Ausschlusskriterien:

- Diagnose einer pulmonalen Hypertonie der WHO Gruppen 2, 3, 4 oder 5
- PAH in Zusammenhang mit einer HIV-Infektion, PAH assoziiert mit pulmonaler venookklusiver Erkrankung und Schistosomiasis-assoziierte PAH
- erhöhte Hämoglobin-Werte
- Ausgangswert der Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ ($< 50.0 \times 10^9/\text{L}$) bei der Screening Untersuchung

Population

323 Patienten mit folgenden Merkmalen zu Studienbeginn:

- 79.3% Frauen
- medianes Alter: 47.9 Jahre
- medianes Gewicht: 68 kg
- mediane PAH-Dauer: 8.8 Jahre
- PAH-Ätiologie:
 - 58.5% idiopathische PAH
 - 18.3% heteridäre PAH
 - 14.9% PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen
- Hintergrundtherapie:
 - 4% einfache PAH-Hintergrundtherapie
 - 34.7% zweifache PAH-Hintergrundtherapie
 - 61.3% dreifache PAH-Hintergrundtherapie
 - 39.9% der Patienten erhielten eine Prostacyclin-Infusion
- WHO-Funktionsklasse:
 - 48.6% WHO II
 - 51.4% WHO III

Intervention

1:1-Randomisierung, subkutane Verabreichung alle 3 Wochen

- Sotatercept mg^{*†}
- Placebo*

*als Add-on-Therapie zur bisherigen stabilen PAH-Hintergrundtherapie

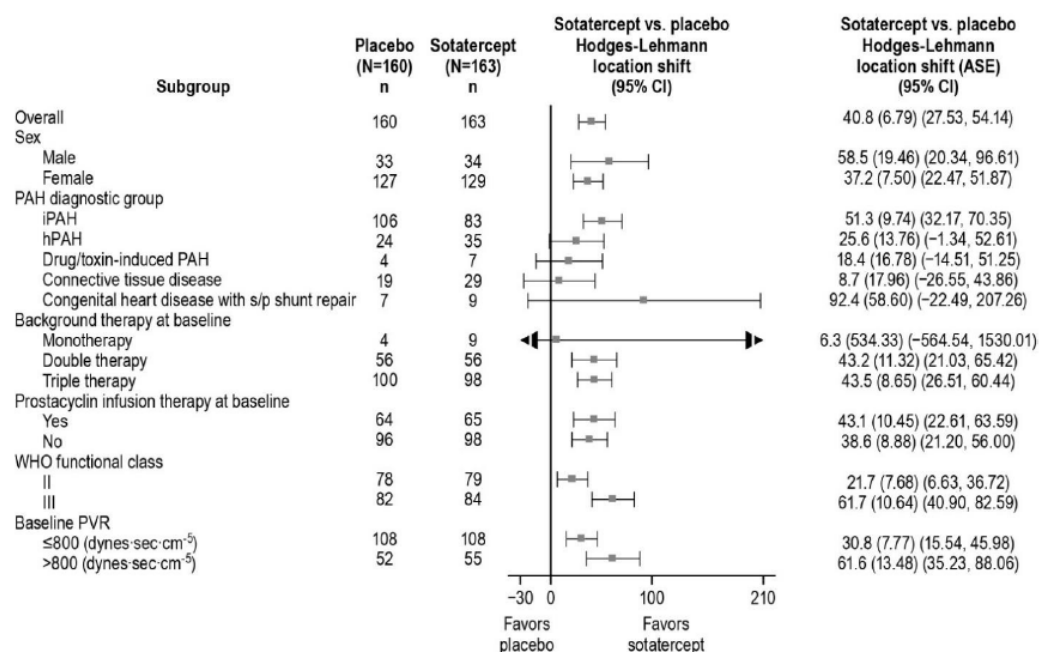
† Ausgangsdosis 0.3 mg/kg bei Visite 1, Zieldosis 0.7 mg/kg ab Visite 2; Dosisanpassungen aufgrund eines Hämoglobin-Anstiegs oder einer Verminderung der Thrombozytenzahl waren erlaubt.

Insgesamt erhielten 99.4% der Patienten in der Sotatercept-Gruppe während des Studienzeitraums die maximale Dosis von 0.7 mg/kg. Bei 89.0% der Patienten in der Sotatercept-Gruppe wurde während des gesamten Studienzeitraums keine Dosisreduzierung oder Dosisverschiebung vorgenommen. Die Einhaltung des Studienschemas betrug 98.4% in der Sotatercept-Gruppe und 90% in der Placebo-Gruppe.

Primärer Endpunkt

Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert.

In der Sotatercept-Gruppe betrug die placebobereinigte Veränderung der 6MWD in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert im Median 40,8 Meter (95%-KI: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). Sotatercept zeigte in allen vordefinierten Untergruppen signifikante Verbesserungen in der 6MWD.



ASE: asymptotic standard error; CI: confidence interval; hPAH: heritable pulmonary arterial hypertension diagnosis; iPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension diagnosis; Monotherapy or double therapy: receiving either pulmonary arterial hypertension monotherapy or double therapy at baseline; PAH: pulmonary arterial hypertension; PVR: pulmonary vascular resistance; s/p: systemic-to-pulmonary; Triple therapy: receiving triple combination pulmonary arterial hypertension therapy at baseline; WHO: World Health Organization; WHO functional class II: slight limitation of activity (ordinary activities cause some symptoms); WHO functional class III: marked limitation of activity (less than ordinary activity causes symptoms)

Abbildung 1: Veränderung der 6-Minuten Gehstrecke (Meter) in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert in Subgruppen.

Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte wurden in hierarchischer Reihenfolge geprüft.

Die sekundären Endpunkte aus der primären Analyse zeigen die Veränderungen von Studienbeginn bis Woche 24, ausser dem sekundären Endpunkt «Time to clinical worsening» (Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, TTCW), welcher nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32.7 Wochen evaluiert wurde.

1. Zeit bis zum Tod oder dem ersten Auftreten einer klinischen Verschlechterung (TTCW)

Das Fortschreiten der Erkrankung wurde gemessen als Zeit bis zum Tod oder bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses einer klinischen Verschlechterung. Zu den Ereignissen einer klinischen Verschlechterung zählten eine Listung zur Lungen- und/oder Herztransplantation infolge einer Verschlechterung, die Notwendigkeit der Einleitung einer Rescue-Therapie mit einer zugelassenen PAH Hintergrundtherapie oder die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung der Prostacyclin-Infusionen um $\geq 10\%$, die Notwendigkeit einer Vorhofseptostomie, eine Hospitalisierung wegen einer sich verschlechternden PAH (≥ 24 Stunden) oder eine Verschlechterung der PAH (Verschlechterung der WHO-FC und Abnahme der 6MWD um $\geq 15\%$, wobei beide Ereignisse gleichzeitig oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten eintreten können).

Das Risiko für Tod oder eine erste klinische Verschlechterung war in der Sotatercept-Gruppe um 84% niedriger als in der Placebo-Gruppe (HR: 0.16; 95 %-KI, 0.08 bis 0.35; $p < 0.001$).

2. Multikomponenten Verbesserung (MCI)

Patienten, die in Woche 24 gegenüber der Baseline alle 3 der folgenden Punkte erfüllten:

- Verbesserung der 6MWD (Zunahme von ≥ 30 m)
- Verbesserung des NT-proBNP (Rückgang des NT-proBNP $\geq 30\%$) oder Beibehalten/Erreichen eines NT-proBNP-Spiegels < 300 pg/ml
- Verbesserung der WHO-FC oder Beibehalten der WHO-FC II

In Woche 24 zeigten 38.9% der Patienten unter Sotatercept eine Verbesserung der MCI gegenüber 10.1% in der Placebogruppe ($p < 0.001$).

3. Pulmonaler Gefässwiderstand (PVR)

Veränderung des pulmonalen Gefässwiderstands (PVR) in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert.

Sotatercept verbesserte signifikant den PVR im Vergleich zu Placebo.

Der mediane Behandlungsunterschied im PVR zwischen der Sotatercept- und der Placebogruppe betrug $-234.6 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ (95% KI: $-288.4, -180.8$; $p < 0.001$).

4. NT-proBNP¹⁰

Veränderung des NT-proBNP-Spiegels in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert.

Sotatercept verbesserte signifikant den NT-proBNP im Vergleich zu Placebo.

Der mediane Behandlungsunterschied im NT-proBNP zwischen der Sotatercept- und der Placebogruppe betrug -441.6 pg/ml (95% KI: $-573.54, -309.61$; $p < 0.001$).

5. WHO-Funktionsklasse (WHO-FC)

Anteil der Patienten, die in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert eine Verbesserung in der WHO-FC erreichten.

Eine Verbesserung der Funktionsklasse gegenüber dem Ausgangswert trat bei 29.4% der Patienten in der Sotatercept-Gruppe gegenüber 13.8% in der Placebogruppe auf ($p < 0.001$).

6. Risikostatus (French risk score)¹¹

Anteil der Patienten, die in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert im vereinfachten French risk score einen Niedrigrisiko-Status in Woche 24 beibehielten/erreichten.

39.5% der Patienten in der Sotatercept-Gruppe erreichten oder beibehielten ein niedriges Risiko im Vergleich zu 18.2% der Patienten in der Placebo-Gruppe ($p < 0.001$).

7. PAH-SYMPACT Physical Impacts

Veränderung des PAH-SYMPACT®-Fragebogen-Scores bezüglich der körperlichen Auswirkungen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24

Sotatercept verbesserte signifikant die Teilnehmerergebnisse in der physischen Auswirkungsdomäne des PAH-SYMPACT®-Fragebogens.

Der mediane Unterschied zwischen der Sotatercept- und der Placebogruppe betrug -0.26 (95 %-KI, -0.49 bis -0.04 ; $p=0.010$).

8. PAH-SYMPACT Cardiopulmonary

Veränderung des PAH-SYMPACT®-Fragebogen-Scores bezüglich den kardiopulmonalen Symptomen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24

Sotatercept verbesserte signifikant die Teilnehmerergebnisse in der kardiopulmonalen Symptomdomäne des PAH-SYMPACT®-Fragebogens.

Der mediane Unterschied zwischen der Sotatercept- und der Placebogruppe betrug -0.13 (95 %-KI, -0.26 bis -0.01 ; $p=0.028$).

9. PAH-SYMPACT Cognitive/Emotional Impacts

Veränderung des PAH-SYMPACT®-Fragebogen-Scores bezüglich der kognitiv/emotionalen Auswirkungen gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24

¹⁰ kardialer Marker: erhöhte Werte können u.a durch Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion hervorgerufen werden.

¹¹ beinhaltet drei Parameter: WHO-FC, 6MWD, BNP oder NT-pro BNP;

ein tiefer French risk score wird definiert als WHO-FC I oder II, 6MWD $> 440 \text{ m}$ und BNP $< 50 \text{ ng}\cdot\text{l}$ oder NT-proBNP $< 300 \text{ ng/l}$

Der Unterschied zwischen der Sotatercept-Gruppe und der Placebo-Gruppe war nicht signifikant ($p=0.16$).

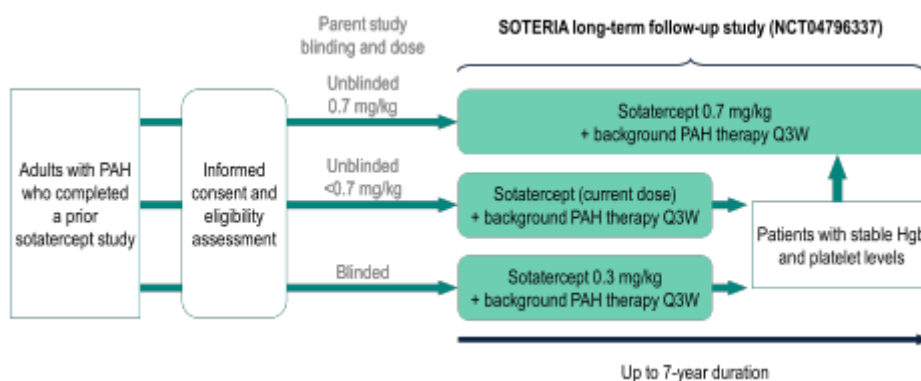
Studie 2

Ioana R. Preston; David Badesch; Hossein-Ardeschir Ghofrani et al.; A long-term follow-up study of sotatercept for pulmonary arterial hyper-tension (PAH). European Respiratory Journal 2023 62: OA739.

Preston I, Badesch D., Ghofrani H., et al. A long-term follow-up study of sotatercept for pulmonary arterial hypertension. Presented at: ERS International Congress, 2023, 09-13 September 2023; Milan, Italy

Design

Open-label Langzeitstudie SOTERIA, in welche Patienten der Phase-2-Studien (PULSAR und SPECTRA) und der STELLAR-Studie eingeschlossen werden konnten, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotatercept als Add-on Therapie bei erwachsenen PAH-Patienten während einer Behandlungsdauer von bis zu 7 Jahren zu untersuchen.



Der Stichtag für die nachfolgenden Analysen war der 20. April 2023.

Bis zum 20. April 2023 wurden 409 Patienten eingeschlossen. Die mediane Dauer der Sotatercept-Exposition betrug 462 Tage (Spanne 21-1762 Tage) einschliesslich der Hauptstudie und 189 Tage (Spanne 21-720 Tage) seit dem Wechsel zur SOTERIA-Studie.

Intervention

Patienten, die beim Einschluss in die SOTERIA-Studie noch nicht die Erhaltungsdosis erhielten, wurden mit der Startdosis von 0.3 mg/kg initiiert und dann auf die Erhaltungsdosis von 0.7 mg/kg eingestellt. Die Gabe erfolgte subkutan alle 3 Wochen.

Primärer Endpunkt

Das primäre Ziel ist die Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit, gemessen an unerwünschten Ereignissen, Anti-Drug-Antikörpern (ADA), klinischen Laboruntersuchungen und Vitalzeichen sowie Elektrokardiogramm-Untersuchungen.

Bei den meisten Teilnehmern (81.7%) traten eine oder mehrere unerwünschte behandlungsbedingte Ereignisse (TEAEs) auf. 1.5% der Teilnehmer brachen die Behandlung aufgrund von TEAE ab und 1.0% der Teilnehmer verstarb aufgrund einer TEAE.

93 Teilnehmer (23%) hatten Teleangiektasien (keine davon waren schwerwiegend), darunter 51 (12%), die diese unerwünschte Nebenwirkung während einer früheren Studie entwickelt hatten. Kein Teleangiektasie-Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft. Zwei Dosisstopps und 2 Dosisreduzierungen waren auf Teleangiektasien zurückzuführen, aber keine Behandlungsabbrüche.

50 Teilnehmer (12.2%) hatten ein Epistaxis-Ereignis. Die meisten Epistaxis-Ereignisse standen nach Ansicht des Prüfers in keinem Zusammenhang mit Teleangiektasien.

Bei 3.7% der Teilnehmer trat eine Thrombozytopenie auf. 0.5% der Teilnehmer hatten ein schwerwichtiges, behandlungsbedingtes TEAE in Form einer Thrombozytopenie.

Sekundäre Endpunkte

Das sekundäre Ziel ist die Bewertung der anhaltenden Wirksamkeit von Sotatercept, gemessen an der 6-Minuten-Gehdistanz (6MWD), dem N-terminalen Pro-Hormon B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP), der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC), dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR), dem Gesamtüberleben (OS) und dem French risk score.

Die Verbesserungen bei 6MWD, NT-proBNP, WHO FC und French risk score blieben während des offenen Beobachtungszeitraums nach 1 Jahr erhalten:

6MWD: Die mittlere Veränderung (Standardabweichung) vom Ausgangswert der 6MWD nach 24 Wochen ($20.2 \pm 66,5$ m) betrug nach 1 Jahr 10.9 ± 73.6 m.

NT-proBNP: Die mittlere Veränderung (Standardabweichung) vom Ausgangswert des NT-proBNP-Spiegels nach 24 Wochen ($-374,9 \pm 1479,4$ pg/ml) betrug nach 1 Jahr -227.2 ± 1580.1 pg/ml.

WHO-FC: Der Anteil der Teilnehmer, die in Woche 24 eine Verbesserung oder Beibehaltung der WHO-FC II gegenüber dem Ausgangswert erzielten (77.2%), war ähnlich hoch wie nach einem Jahr (76,3%).

French risk score: 30.1% der Teilnehmer erreichten in Woche 24 einen niedrigen french risk score (WHO-FC I/II, 6MWD >440 m, NT-proBNP <300 pg/ml) und 37.4% nach 1 Jahr.

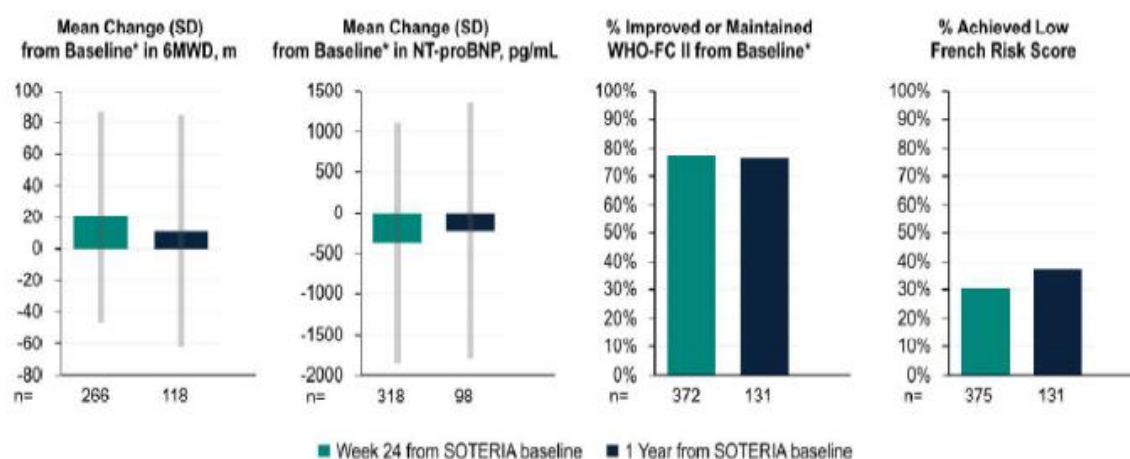


Abbildung 2: Wirksamkeitsdaten der SOTERIA-Studie. Stand 20. April 2023

Der Ausgangswert bezieht sich auf die Messung bei Besuch 1 oder die letzte Messung aus der Ursprungsstudie vor dem Wechsel zu SOTERIA. Woche 24 und 1 Jahr entsprechen den Besuchen 9 bzw. 17. Wenn ein Besuch fehlte, wurde ein anderer Besuch innerhalb eines 12-Wochen-Zeitraums genutzt.

TTCW

Bei 7 Teilnehmern traten 9 klinische Verschlechterungen auf, darunter 3 Todesfälle und 3 PAH-bedingte Krankenhausaufenthalte.

Dosisreduktionen der PAH-Basistherapie

Von den Teilnehmern, die irgendein Prostacyclin erhielten, wurde bei 29/272 (10.7%) die Prostacyclin-Dosis verringert. Bei 22/154 (14.3%) der Teilnehmer, die Prostacyclin als Infusion erhielten, wurde die Prostacyclin-Dosis gesenkt. Bis zum 20. April 2023 haben 8 Teilnehmer ein Prostacyclin abgesetzt (3 parenteral und 5 oral).

Bei 21/406 (5.2%) der Teilnehmer, die eine andere PAH-Therapie erhielten, wurde die Dosis der anderen PAH-Therapie verringert.

Sicherheit / Verträglichkeit

Studie 1 (STELLAR)

Insgesamt traten bei 84.7% der Patienten in der Sotatercept-Gruppe und bei 87.5% der Patienten in der Placebo-Gruppe eine unerwünschte Nebenwirkung auf. Bei 14.1% der Patienten in der Sotatercept-Gruppe waren die Nebenwirkungen schwerwiegend im Vergleich zu 22.5% in der Placebo-Gruppe.

Von den 163 Patienten in der Sotatercept-Gruppe brachen 1.8% die Behandlung während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen ab und 6.2% der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Kopfschmerzen, Epistaxis, Teleangiektasien, Schwindel, Diarrhöe und Erbrechen. Epistaxis, Teleangiektasien und Schwindel traten häufiger in der Sotatercept-Gruppe als in der Placebo-Gruppe auf.

Bei keinem der mit Sotatercept behandelten Patienten führten Thrombozytopenien oder Anstiege des Hämoglobinspiegels zum Abbruch der Behandlung. Hämoglobin-Anstiege und Thrombozytopenien liessen sich mit Dosierungsanpassungen handhaben.

2 Patienten (1.2%) in der Sotatercept-Gruppe und 7 Patienten (4.4%) in der Placebo-Gruppe verstarben.

Studie 2 (SOTERIA)

Basierend auf einem Safety-Update aus der SOTERIA-Studie wurden schwerwiegende Blutungen (z.B. gastrointestinal, intrakranielle Blutungen) bei 4% der Patienten unter Sotatercept und bei 1% der Patienten unter Placebo berichtet. Patienten mit schwerwiegenden Blutungen erhielten häufiger eine Prostaglandin-Backgroundtherapie und/oder eine antithrombotische Therapie oder hatten eine tiefe Thrombozytenzahl. Weitere Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet.

Fachinformation (Auszug)

Die Gesamtinzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen lag bei 4% in der Winrevair-Gruppe bzw. bei 7% in der Placebogruppe. Es gab keine spezifischen, zum Abbruch der Behandlung führenden unerwünschten Wirkungen, die in der Winrevair-Gruppe häufiger und mit einer Häufigkeit von mehr als 1% auftraten.

Unter den beobachteten unerwünschten Wirkungen traten schwerwiegende Ereignisse nur gelegentlich auf (< 1,0%) (siehe Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen). Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen (24,5%), Epistaxis (22,1%), Teleangiektasie (16,6%), Diarrhoe (15,3%), Schwindel (14,7%), Ausschlag (12,3%) und Thrombozytopenie (10,4%).

Medizinische Leitlinien

ESC/ERS Guidelines^{12,13}

Für die Risikostratifizierung bei Diagnosestellung wird die Verwendung des Drei-Strata-Modells empfohlen:

¹² Humbert, M., et al., 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J, 2022. 43(38): p. 3618-3731.

¹³ ESC Pocket Guidelines, Version 2022, Pulmonale Hypertonie

| Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality) | Low risk (<5%) | Intermediate risk (5–20%) | High risk (>20%) |
|--|---|--|--|
| Clinical observations and modifiable variables | | | |
| Signs of right HF | Absent | Absent | Present |
| Progression of symptoms and clinical manifestations | No | Slow | Rapid |
| Syncope | No | Occasional syncope ^a | Repeated syncope ^b |
| WHO-FC | I, II | III | IV |
| 6MWD ^c | >440 m | 165–440 m | <165 m |
| CPET | Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36 | Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44 | Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope >44 |
| Biomarkers: BNP or NT-proBNP ^d | BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L | BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L | BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L |
| Echocardiography | RA area <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion | RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion | RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion |
| cMRI ^e | 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 |
| Haemodynamics | 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% |

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; CI, cardiac index; cMRI, cardiac magnetic resonance imaging; CPET, cardiopulmonary exercise testing; HF, heart failure; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PAH, pulmonary arterial hypertension; pred., predicted; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; RVESVI, right ventricular end-systolic volume index; RVEF, right ventricular ejection fraction; SVI, stroke volume index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; VE/VCO₂, ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂, oxygen uptake; WHO-FC, World Health Organization functional class.

^aOccasional syncope during heavy exercise or occasional orthostatic syncope in a stable patient.

^bRepeated episodes of syncope even with little or regular physical activity.

^cObserve that 6MWD is dependent upon age, height, and burden of comorbidities.

^dTo harmonize with the four-strata model shown in Table 18, the BNP and NT-proBNP cut-off levels have been updated from the 2015 version based on data from the REVEAL registry, acknowledging that the European validation studies have used the original cut-off levels.^{274,292,293,295,296,300}

^ecMRI parameters adapted from Section 6.2.2.2.

Tabelle 1: Risikostratifizierung bei pulmonaler arterieller Hypertonie (Drei-Strata-Modell)

Während des weiteren Verlaufs wird das Vier-Strata-Modell als basales Instrument zur Risikostratifizierung und differenzierter Therapieantescheidung empfohlen:

| Determinants of prognosis | Low risk | Intermediate–low risk | Intermediate–high risk | High risk |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|---------------|
| Points assigned | 1 | 2 | 3 | 4 |
| WHO-FC | I or II ^a | - | III | IV |
| 6MWD, m | >440 | 320–440 | 165–319 | <165 |
| BNP or NT-proBNP, ^a ng/L | <50 <300 | 50–199 300–649 | 200–800 650–1100 | >800 >1100 |

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class. Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer.

^aWHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Tabelle 2: Variablen zur Berechnung des Vier-Strata-Risiko-Stratifizierungsmodells

Patienten mit PAH, die auf die akute Vasoreaktivitätstestung positiv ansprechen, können auch langfristig von einer Behandlung mit CCB profitieren. CCB, die überwiegend bei PAH eingesetzt werden, sind Nifedipin, Diltiazem und Amlodipin.

Bei nicht vasoreagiblen Patienten mit IPAH/HPAH/DPAH und bei Patienten mit PAH in Verbindung mit Bindegewebserkrankungen (CTD) werden gezielte PAH-Medikamente eingesetzt. Der folgende Therapie-Algorithmus wird empfohlen:

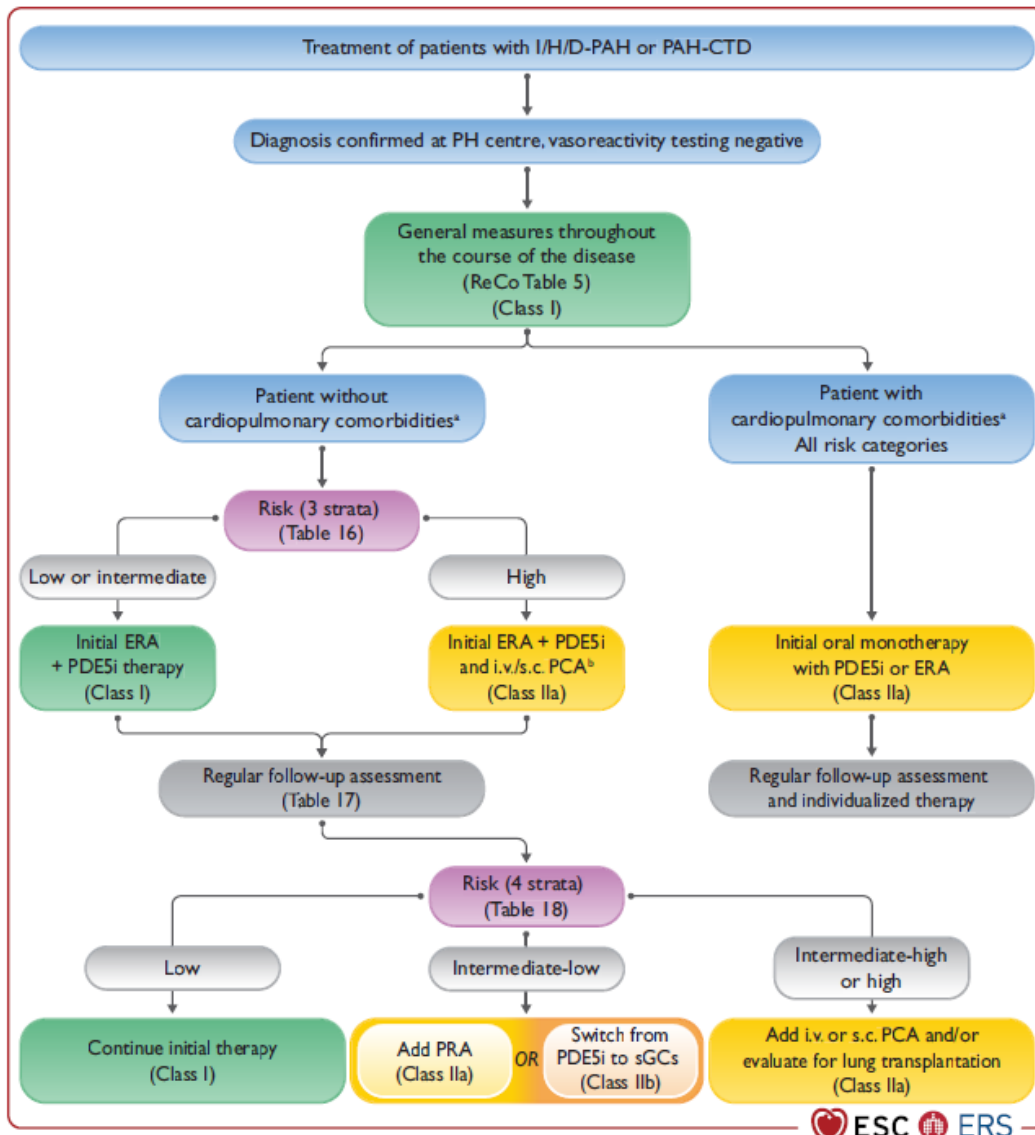
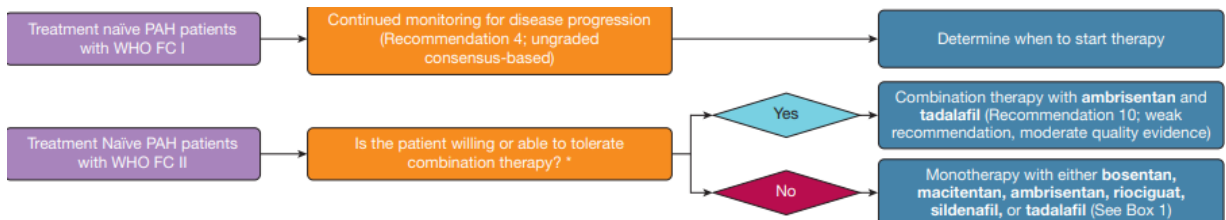


Abbildung 3: Evidenz-basierter Algorithmus zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie für Patienten mit idiopathischer, heteridärer, Medikamenten-assoziiierter und durch Bindegewebserkrankungen bedingter pulmonaler arterieller Hypertonie

Update of the CHEST Guideline an expert panel report¹⁴

- Patienten mit positivem Vasoreaktivitätstest, sollen initial mit oralen Calciumantagonisten behandelt werden.
- Für Vasoreaktivitätstest-negative Patienten gilt der folgenden Therapiealgorithmus:



¹⁴ Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults, update 2019

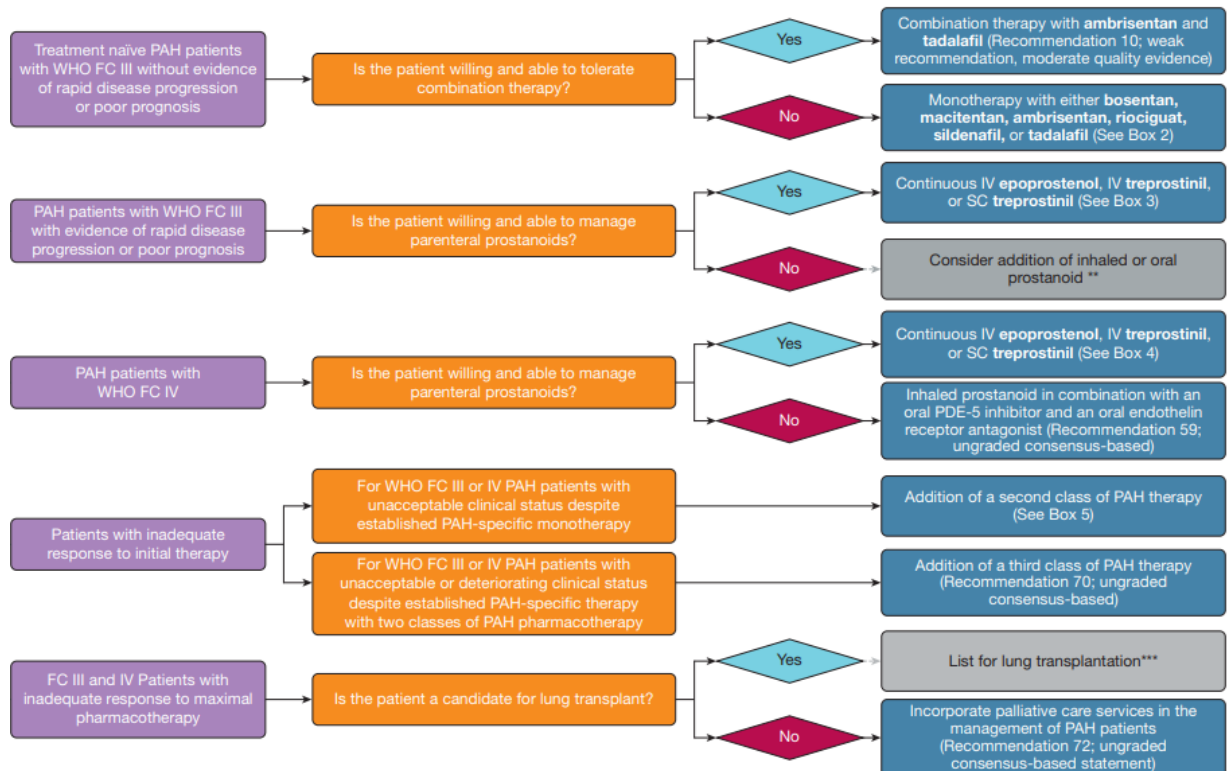


Abbildung 4: Guideline-Algorithmus für die Therapie von PAH

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Sotatercept ist der erste Aktivin-Signalweg-Inhibitor. Es greift in die Umbauprozesse in den Lungengefäßen ein, welche die Ursache der PAH darstellen, während die bisher verfügbaren Arzneimittel gegen PAH vor allem über die Vasodilatation wirken. Somit stellt Sotatercept eine neue Arzneimittelklasse für die Behandlung der PAH da.

WINREVAIR wurde im Rahmen einer randomisierten Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie an 323 Patienten als Add-On Therapie zur bisherigen PAH-Standardtherapie untersucht. Sotatercept verbesserte die pulmonale Hämodynamik und die Leistungsfähigkeit der Patienten und reduzierte das Risiko für den Tod oder das Auftreten einer ersten klinischen Verschlechterung gegenüber Placebo um 84%.

Unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Sotatercept-Behandlung sind erhöhte Hämoglobin-Werte und Thrombozytopenie (beides durch definierte Dosisanpassung handhabbar), sowie Blutungen (meist Epistaxis), Teleangiectasien, Schwindel, Kopfschmerzen und Durchfall. Aufgrund der begrenzten Dauer der Exposition und angesichts der Wirkungsweise von Sotatercept können unerwünschte klinische Langzeit-Nebenwirkungen, nicht ausgeschlossen werden.

Head-to-head-Daten sowie Daten zur Monotherapie mit Sotatercept gibt es keine. Ebenfalls sind keine Daten vorhanden, die aufzeigen, was beim Absetzen von Sotatercept passiert.

Gemäss der Gesuchstellerin konnten während der Behandlung mit Sotatercept¹⁵ 16.1% der Teilnehmenden ihre Prostacyclin-Behandlung absetzen oder reduzieren, 8.5% hatten eine Reduzierung der Dosis anderer PAH-Therapien, 3.8% der Teilnehmenden erhöhten ihre Prostacyclin-Dosierung und 13.1% der Patienten, die andere Hintergrund-PAH-Therapien erhielten, benötigten zusätzliche Therapien.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Sotatercept als Ergänzung zur stabilen Hintergrundtherapie führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung beim 6-Minuten-Gehtest (6MWD) von 40.8 Meter gegenüber Placebo nach 24 Wochen.

¹⁵ Die mediane Gesamtdauer der kumulativen Exposition gegenüber Sotatercept betrug 652,5 Tage. Cut-off Datum der kumulativen Daten: 8.11.2023

Diese Verbesserung der 6MWD wurde zusätzlich zu den aktuellen Standard of care-Pharmakotherapien beobachtet. Darüber hinaus zeigte Sotatercept statistisch signifikante Verbesserungen in acht von neun sekundären Endpunkten: es verringerte die Inzidenz von «Tod oder klinische Verschlechterung»-Ereignissen, was einer relativen Risikoreduktion von 84% und einer NNT von 5¹⁶ entspricht; es senkte den pulmonalen Gefässwiderstand und das NT-proBNP, mehr Patienten unter Sotatercept erreichten einen Niedrigrisikostatus und eine Verbesserung der WHO-Funktionsklasse, mehr Patienten unter Sotatercept erreichten eine klinische Verbesserung (Multikomponenten Verbesserung), in Bezug auf die von den Patienten berichteten Ergebnisse verbesserte Sotatercept die Werte im Bereich der körperlichen Auswirkungen und im Bereich der kardiopulmonalen Symptome des PAH-SYMPACT®-Fragebogens. Das Sicherheitsprofil scheint gut handhabbar zu sein.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es werden Packungen mit jeweils einer Durchstechflasche à 45 mg bzw. 60 mg sowie Packungen mit jeweils zwei Durchstechflaschen à 45 mg bzw. 60 mg angeboten. Alle Packungen sind als Kits verfügbar, in denen vorgefüllte Spritzen mit Lösungsmittel und weitere Komponenten für die Zubereitung der Injektion enthalten sind. Jede Packung deckt den Bedarf für jeweils eine Applikation ab.

Die Verabreichung erfolgt subkutan alle 3 Wochen. Die empfohlene Anfangsdosis von Sotatercept beträgt 0.3 mg/kg. Nach 3 Wochen wird die Dosis auf 0.7 mg/kg erhöht. Dosierungsanpassungen sind bei verminderter Thrombozytenzahl oder bei erhöhten Hämoglobin-Werten vorzunehmen. Die Hämoglobin-Werte und Thrombozytenzahl sind vor jeder Dosis für die ersten 5 Dosen, oder wenn die Werte nicht stabil sind, länger zu kontrollieren¹⁷. Anschliessend kann die Injektion nach einer Einweisung im Zentrum durch den Patienten selbst erfolgen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

WINREVAIR wurde im beschleunigten Zulassungsverfahren (BZV) und im ACCESS priority Work-sharing Verfahren mit Canada, Australien, Singapur und Schweiz zugelassen. Aus klinischer Sicht gab es keine bedeutenden Bedenken.

EMA

Zugelassen am 22. August 2024.

In a main study, Winrevair was shown to improve the ability of patients with PAH to exercise. Regarding safety, the side effects of Winrevair were considered manageable. There are limited data about the cardiovascular (affecting the heart or blood circulation) safety of Winrevair and more data are required. The European Medicines Agency therefore decided that Winrevair's benefits are greater than its risks and it can be authorised for use in the EU¹⁸.

FDA

Zugelassen am 26. März 2024 im Rahmen eines Accelerated-Verfahrens.

Based on available data a REMS (risk evaluation and mitigation strategy) is not necessary to ensure the benefits of sotatercept outweigh the risks. The benefits of sotatercept, including improvement in the 6MWD and WHO functional class and lower risk of first clinical worsening outweigh the serious risks including embryo-fetal toxicity, erythrocytosis, thrombocytopenia and bleeding events, which can be managed via labeling¹⁹.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG und G-BA, SMC, NCPE, TLV

Es liegen aktuell keine Bewertungen vor (Stand 17. Oktober 2024).

¹⁶ Bei einer medianen Behandlungsdauer von 32.7 Wochen

¹⁷ Gem. nicht genehmigter Fachinformation

¹⁸ EPAR - Medicine overview; EMA/313481/2024

¹⁹ Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s), 18. März 2024

HAS²⁰

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité: SOTATERCEPT dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire* (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale.

NICE

Publikation der Guideline «Sotatercept for treating pulmonary arterial hypertension [ID6163]» wird per 15. Oktober 2025 erwartet.

CADTH²¹

Reimbursement Conditions:

- Sotatercept should be reimbursed only in patients with confirmed WHO Group 1 PAH based on guidelines-approved diagnostic procedure including right heart catheterization.
- Sotatercept must only be reimbursed as add-on therapy in patients who are currently treated with an optimal background therapy for PAH for at least 3 months.
- Sotatercept must be used in patients who are not at low risk.
- Assessment for clinical response should occur every 12 months
- For renewal after initial authorization, clinicians must provide proof of beneficial clinical effect, defined as stability or improvement in the patient's risk status when requesting continuation of reimbursement
- Treatment should be discontinued in patients who receive a lung transplant.
- Sotatercept should be prescribed by clinicians with expertise in managing PAH.

Pricing:

The ICER for sotatercept plus optimal background therapy is \$436,796 per QALY gained when compared with optimal background therapy alone. A significant price reduction for sotatercept (> 90%), in addition to a 50% price reduction from public list prices for all drugs comprising optimal background therapy, would be required for sotatercept to provide optimal value to the health system.

Expertengutachten

Die Gesuchstellerin hat ein Expertengutachten eingereicht.

- Sotatercept im Therapiealgorithmus:
Sotatercept, ein Aktivin-Signalweg-Inhibitor (ASI), ist ein first-in-class Biologikum das den TGF- β -Signalweg anzielt. Im Hinblick auf Sotatercept schlug Humbert et al. im Jahr 2023²² folgenden Behandlungsalgorithmus vor:

²⁰ Décision n°2024.0100/DC/SEM du 11 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SOTATERCEPT (sotatercept)

²¹ Reimbursement Recommendation_Sotatercept (Winrevair); November 2024 Volume 4 Issue 11

²² Humbert, M., et al., Treatment of pulmonary arterial hypertension: recent progress and a look to the future. Lancet Respir Med, 2023. 11(9): p. 804-819.

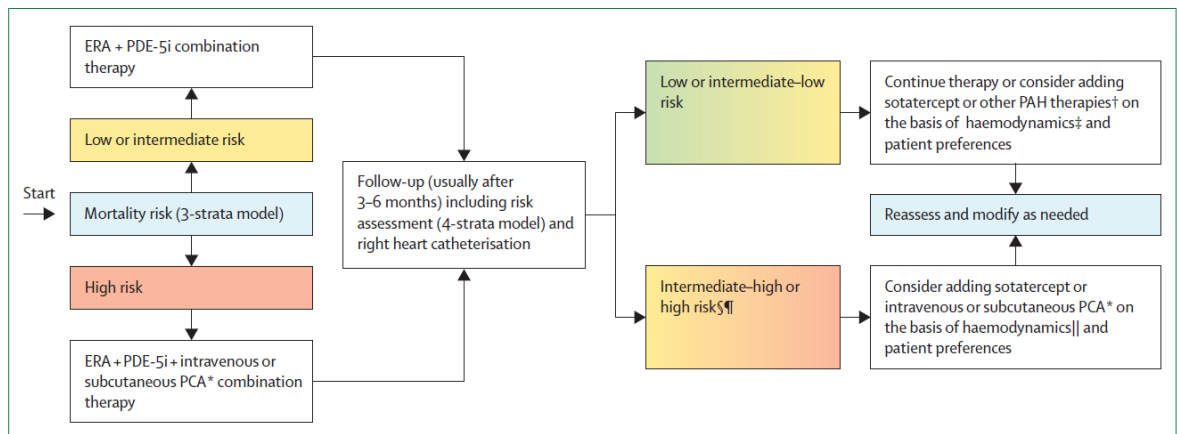


Figure 4: Proposed placement of sotatercept in the current treatment strategy for patients with PAH who present without relevant cardiopulmonary comorbidities

- **Wirksamkeitsdaten Sotatercept:**

Sotatercept führte zu einer signifikant längeren Lebenszeit, ohne klinische Verschlechterung. Dies ist ein sehr wichtiger Parameter für Patientinnen und Patienten und entsprechend auch ihre Angehörigen, da sie längere Zeit gemeinsam erleben können, ohne sich bezüglich Atemnot deutlich zu verschlechtern, ins Spital zu müssen oder gar zu versterben.

Mehrere Registerdaten konnten klar zeigen, dass die Überlebenschancen von PAH-Patientinnen und Patienten stark von der Risikoklasse abhängen. Es ist somit anzunehmen, dass eine Verbesserung der Risikoklasse, wie sie für Sotatercept in den Studien aufgezeigt wurde, auch zu verbessertem transplantationsfreiem Überleben und für die Patientinnen und Patienten für eine deutlich verbesserte Lebensqualität führt.

Die Studie hat jedoch keine direkte Korrelation zwischen niedrigen Risikostatus und Hospitalisierungen untersucht. Insgesamt gehen wir davon aus, dass Patientinnen und Patienten deutlich weniger häufig hospitalisiert werden müssen, wenn es ihnen bessergeht und sie somit in einer niedrigen Risikoklasse sind.

- **Sicherheitsdaten Sotatercept:**

Eine 3-wöchige Injektionstherapie subkutan ist eine vergleichsweise sehr einfache Therapie, welche sehr gut von Hausärzten, Pflegefachkräften oder nach Instruktion sogar von den Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen selber durchgeführt werden kann. Die für die Überwachung der Sicherheit und Dosierung notwendigen Blutbildkontrollen von Hämoglobin und Thrombozyten sind hausärztliche Routine und kostengünstig. Die Auftitrierung geschieht in Zusammenarbeit mit PH-Zentren und spezialisierten Pflegefachpersonen.

- **Profil von möglichen Patientinnen und Patienten:**

Anhand dieser Daten ist es sinnvoll, Patientinnen und Patienten mit PAH welche, trotz Vortherapie mit mind. 2 verschiedenen PAH-Medikamenten, noch immer eine deutliche Atemnot im Alltag verspüren ($FC \geq 2$), einer zusätzlichen Therapie mit Sotatercept zuzuführen. Meines Erachtens ist es sinnvoll, auch den PVR in den Kriterien zu berücksichtigen (...). Der PVR bildet den cardiac output mit ab und korreliert mit Überleben. Die Übersterblichkeit fängt ab 2 WU an.

Wir möchten alle Patientinnen und Patienten behandeln und Jüngere früher behandeln, weil sie noch ein längeres Leben haben.

Es scheint mir als sehr wichtig und sinnvoll, dass wie von den PH-Leitlinien gefordert alle Patientinnen und Patienten in Zusammenarbeit mit einem PH-Zentrum behandelt werden.

Medizinischer Bedarf

Die PAH ist eine schwerwiegende, fortschreitende und nicht heilbare Erkrankung, welche zu einem medianen Überleben von nur 5-7 Jahren trotz verfügbarer Therapien führt. Sotatercept adressiert im Gegensatz zu den bisherigen Standard-of-care-Therapien die Ursache der PAH, das vaskuläre Remodeling.

Als Ergänzung zur PAH-Standardtherapie bietet Sotatercept klinische Vorteile wie eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit (6MWD), hat günstige Auswirkungen auf hämodynamische Surrogate

wie PVR und NT-proBNP und verbessert den Risikostatus sowie die WHO-Funktionsklasse. Eine begrenzte Datenbasis deutet auch auf eine deutliche Verringerung der Mortalität und Morbidität hin. WINREVAIR wird in den Guidelines aktuell noch nicht als Therapieoption genannt.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die bisher verfügbaren Therapien verbessern die pulmonale Hämodynamik, die Leistungsfähigkeit und das progressionsfreie Überleben der Patienten, im Median überleben die Betroffenen 5 bis 7 Jahre nach der Diagnose. Es besteht somit ein medizinischer Bedarf für eine weitere Behandlungsoption, die das transplantationsfreie Überleben von Patienten mit einer PAH verlängert und zu einer höheren Lebensqualität führt. Sotatercept greift als first-in-class Biologikum direkt in die Gefässproliferation ein, welche die Ursache der Erkrankung darstellt. In der STELLAR-Studie verbesserte Sotatercept signifikant die körperliche Leistungsfähigkeit und mehrere wichtige sekundäre Endpunkte im Vergleich zur alleinigen Basistherapie. Die Verbesserungen unter Sotatercept als add-on-Therapie zur stabilen PAH-Hintergrundtherapie waren im primären Endpunkt, der 6MWD mit 40.1 m gegenüber Baseline vergleichbar mit den Resultaten, welche mit anderen PAH-Arzneimitteln erzielt wurden (z.B. ADEMPAS: 36 m; VOLIBRIS 5 mg: 44.6 m; REVATIO: 45-50 m). Das Risiko für Tod oder klinische Verschlechterung war mit Sotatercept um 84% geringer als mit Placebo und 39.5% der Patienten erreichten oder beibehielten unter Sotatercept einen niedrigen Risikostatus. Die genauen Auswirkungen von Sotatercept auf die Hospitalisierungen, die Mortalität und die Morbidität sind jedoch aufgrund der begrenzten Datenbasis nicht abschliessend beurteilbar. Sotatercept wies insgesamt ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil auf, Daten zur Langzeitsicherheit sind jedoch begrenzt, insbesondere vor dem Hintergrund des neuen Wirkmechanismus. Unklar bleibt auch, wann und in welchem Umfang die Basistherapie unter Sotatercept reduziert werden kann.

Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden. Die Hämoglobin-Werte und Thrombozytenzahl sind vor jeder Sotatercept-Dosis für die ersten 5 Gaben, oder wenn die Werte nicht stabil sind länger, zu kontrollieren²³ und können im Rahmen einer Routineuntersuchung gemessen werden. Anschliessend kann die Injektion nach einer Einweisung im Zentrum oder durch den Patienten selbst erfolgen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

| | FAP | PP |
|---|---------------|---------------|
| Trockensubstanz 45 mg und Lösungsmittel, Set mit 1 Durchstechflasche | Fr. 5'956.94 | Fr. 6'419.60 |
| Trockensubstanz 45 mg und Lösungsmittel, Set mit 2 Durchstechflaschen | Fr. 11'913.87 | Fr. 12'531.45 |
| Trockensubstanz 60 mg und Lösungsmittel, Set mit 1 Durchstechflasche | Fr. 7'942.58 | Fr. 8'456.90 |
| Trockensubstanz 60 mg und Lösungsmittel, Set mit 2 Durchstechflaschen | Fr. 15'885.16 | Fr. 16'605.95 |

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30. November 2026

„WINREVAIR wird zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III bei erwachsenen Patienten vergütet. Der Einsatz von WINREVAIR bei PAH assoziiert mit einer HIV-Infektion, bei PAH assoziiert mit pulmonaler venookklusiver Erkrankung und bei Schistosomiasis-assoziierte PAH wird nicht vergütet.

²³ Gemäss per 16. Oktober 2024 genehmigter Fachinformation

Die Behandlung bedarf einer erstmaligen Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Vor Behandlungsbeginn muss ein pulmonaler Gefässwiderstand (PVR) von ≥ 5 WE (Wood-Einheiten) nachgewiesen werden. Die erstmalige Kostengutsprache ist für eine weiterführende Therapie nach einem Jahr Behandlungsdauer zu erneuern. Bei der zweiten Kostengutsprache (nach 1 Jahr Behandlungsdauer) ist der Nachweis einer klinischen Wirksamkeit, definiert als Stabilität oder Verbesserung in den Parametern

- 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) und NT-pro BNP ODER
- WHO-Funktionsklasse

zu erbringen. Die nachfolgenden Kostengutsprachen (ab dem dritten Behandlungsjahr) sind auf der Grundlage einer positiven Beurteilung der klinischen Wirksamkeit durch einen Facharzt / eine Fachärztin für Pneumologie oder Kardiologie FMH alle 12 Monate zu erneuern.

Die Erstverschreibung darf ausschliesslich in einem Zentrum für pulmonale Hypertonie nach Verordnung durch einen Facharzt / eine Fachärztin für Pneumologie oder Kardiologie FMH mit Erfahrung in Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) erfolgen. Weiterführung der Behandlung nur nach Verordnung durch einen Facharzt / eine Fachärztin für Pneumologie oder Kardiologie FMH mit Erfahrung in Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH).

Nur in Kombination mit folgenden Therapieoptionen:

- Als mindestens Dreifachkombination mit einer dualen Standardtherapie für die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), die nach mindestens viermonatiger Verabreichung laut Einschätzung eines Facharztes/einer Fachärztin für Pneumologie oder Kardiologie FMH nachweislich unzureichend wirksam ist.
- Als mindestens Zweifachkombination mit einer einfachen Standardtherapie für die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), die nach mindestens viermonatiger Anwendung laut Einschätzung eines Facharztes/einer Fachärztin für Pneumologie oder Kardiologie FMH nachweislich unzureichend wirksam war und nachgewiesene Unverträglichkeiten auf ein Standardarzneimittel für die PAH bestehen.

Keine Vergütung nach Lungentransplantation.

Nach Absetzen der Therapie mit WINREVAIR gelten für deren Wiederaufnahme die gleichen Bedingungen wie bei der Erstverschreibung.

Die MSD Merck Sharp & Dohme AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung WINRAVAIR einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21783.01",

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung WINREVAIR bekannt. Diese Informationen sind auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der MSD Merck Sharp & Dohme AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 und 2.4 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre (mit Rechtsmittelverzicht). Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung, d.h. bis spätestens zum 4. EAK Termin 2026 ein vollständiges Neu-

aufnahmegesuch für die weitere Listung von WINREVAIR ab dem 01. Dezember 2026 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Eine Erweiterung der Limitierung auf Patienten, welche bei Behandlungsbeginn einen pulmonalen Gefässwiderstand (PVR) von <5 WE (Wood-Einheiten) aufweisen, wird geprüft sofern die Zulassungsinhaberin entsprechende Evidenzdaten einreicht, WINREVAIR im Auslandpreisvergleich (APV) breiter abgestützt ist und eine wirtschaftliche Anwendung in der erweiterten Patientenpopulation sichergestellt werden kann. Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme wird das Arzneimittel nicht mehr in der SL aufgeführt werden

Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, folgende Daten einzureichen:

- Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der SOTERIA-Langzeitstudie (NCT04796337)
- 12 Monate nach befristeter Aufnahme von WINREVAIR in die SL (30. November 2025 mit Rechtsmittelverzicht bzw. 31. Januar 2026 bei regulärer Aufnahme) wird die Wirtschaftlichkeit von WINREVAIR überprüft. Dem BAG sind hierzu 12 Monate nach befristeter Aufnahme von WINREVAIR spätestens 1 Monat vor Ablauf der ersten 12 Monate (31. Oktober 2025 mit Rechtsmittelverzicht bzw. 31. Dezember 2025 bei regulärer Aufnahme) des Befristungsraumes unaufgefordert die Formulare Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und die Berechnung der wirtschaftlichen Preise vorzulegen. Liegen die mittels APV und TQV ermittelten wirtschaftlichen Preise 12 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter den aktuellen wirtschaftlichen Preisen gemäss dieser Verfügung, so sind die wirtschaftlichen Preise auf die neu ermittelten wirtschaftlichen Preise zu senken und die Höhe der Rückerstattungen entsprechend anzupassen. Bei gesenktem APV sind die FAP entsprechend anzupassen. Bei einer späteren Umsetzung der neu ermittelten wirtschaftlichen Preise und der Anpassung der Rückerstattungen erstattet die MSD Merck Sharp & Dohme AG die in diesem Zeitraum erzielten Mehreinnahmen (01. Dezember 2025 mit Rechtsmittelverzicht bzw. 01. Februar 2026 bei regulärer Aufnahme bis Zeitpunkt der rechtskräftigen Umsetzung der neu ermittelten wirtschaftlichen Preise und angepassten Rückerstattungen) an die Gemeinsame Einrichtung nach Artikel 18 KVG.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2026.