

# Bilag til Medicinrådets vurdering af sotatercept til behandling af patienter med pulmonal arteriel hypertension i funktionsklasse II og III

*Vers. 2.0*



# Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. sotatercept
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. sotatercept
3. Ansøgers endelige ansøgning vedr. sotatercept

DATO: 28. april 2026

Til: Medicinrådet, att. Kim Blond, Nasrin Tayyari og Sif Hedengran,  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal, 2100 København Ø

Simon Leth, chef for sundhedsøkonomi  
E: [simon. leth@msd.com](mailto:simon. leth@msd.com)  
MSD Danmark ApS  
Havneholmen 25, 1561 København V

## Notat til høring om udkast til Medicinrådets vurderingsrapport vedr. sotatercept til behandling af PAH-patienter i funktionsklasse II og III

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til Medicinrådets udkast til vurderingsrapport vedr. sotatercept til PAH-patienter i funktionsklasse II og III.

Vi vil indledningsvist kvittere for et godt samarbejde med sekretariatet om en revurdering, der rummer stor kompleksitet grundet bl.a. et særdeles omfangsrigt datagrundlag samt det faktum, at nuværende standardbehandling er omkostningstung og indebærer en kombination af flere præparater. Der har således været en række elementer, der undervejs i processen har skullet forventningsafstemmes, og vi har i den forbindelse oplevet en konstruktiv dialog med sekretariatet, hvilket har medvirket til en hurtig afklaring af spørgsmål og derved en behandling af ansøgningen uden clock-stop.

### Hvad er nyt i revurderingssagen:

- Et endnu mere robust evidensgrundlag med solide data fra yderligere 2 studier, der genbekræfter sotatercepts overbevisende effekt: ZENITH-studiet (patienter med fremskreden PAH) og HYPERION-studiet (nyligt-diagnosticerede PAH-patienter)
- Data med længere opfølgningstid (op til 2 år) fsva. sikkerhed og opretholdelse af klinisk effekt fra SOTERIA-studiet
- Betydelig, yderligere reduktion af prisen sammenlignet med den oprindelige vurdering, som medfører en signifikant lavere ICER
- Evidens for og dansk erfaring med, at udtrapning af omkostningstung 3. linje-behandling er muligt ved behandling med sotatercept
- Udvikling af opstarts- og seponeringskriterier i samråd med de behandlende kardiologer, som nu har yderligere erfaring med behandling af danske PAH-patienter (4 patienter er p.t. i behandling via individuel ibrugtagning)

Sotatercept er den første reelle sygdomsmodificerende behandling til en sjælden, men meget alvorlig, progressiv lungesygdom. 5-års overlevelsen er i dag på 65 %, men der ses fortsat tilfælde, hvor PAH rammer helt unge mennesker og har fatale konsekvenser indenfor en kort tidshorisont. Dette understreger det store kliniske behov for nye behandlinger, der er målrettet sygdommen fremfor symptomatisk lindring.

De nyeste fase 3 studier (ZENITH og HYPERION) viste allerede overvældende effekt af sotatercept ved interim analysen og blev derfor stoppet på opfordring af den uafhængige datakomité og unblinded af etiske hensyn for at give alle patienter i studierne adgang til at blive behandlet med sotatercept.

De betydelige behandlingsmæssige gevinster ved sotatercept kommer desuden til udtryk i den sundhedsøkonomiske analyse, der viser, at sotatercept giver patienterne både markant længere levetid og bedre livskvalitet (med estimerede spænd på hhv. 4,83 til 9,13 vundne leveår og 4,99 til 9,21 vundne QALYs afhængigt af komparator). I tillæg til de markante QALY-gevinster er det værd at bemærke, at sotatercept vurderes at være direkte *omkostningsbesparende* sammenlignet med prostanoid-behandlinger i Medicinrådets egne omkostningsanalyser.

Vi er således enige i **hovedkonklusionen i vurderingsrapporten** om, at sotatercept forlænger både tiden til klinisk forværring, morbiditet og mortalitet samt, at forbedringerne i PAH-patienternes tilstand som følge af behandling med sotatercept muliggør udtrapning af omkostningstunge og livskvalitetshæmmende prostanoid-behandlinger.

I forlængelse af sidstnævnte vil vi kvittere for, at man i vurderingsrapporten har brugt energi på at belyse, hvordan der med sotatercept netop er mulighed for at udtrappe og ophøre med prostanoid-behandling. Dette er ikke kun væsentligt ud fra et økonomisk perspektiv, men også ud fra et patientperspektiv, idet der foruden den prognostiske gevinst ved sotatercept også er mulighed for at udskyde, ophøre eller helt forhindre iværksættelse af prostanoid-behandling, som er forbundet med væsentlige gener, herunder en livsomvæltende behandlingsbyrde ved administrationen gennem eksterne eller interne pumper. Væsentligt for både ressourceforbrug og patienternes livskvalitet er desuden, at sotatercept kan hjemme-administreres, hvilket der allerede er gode erfaringer med hos de danske patienter, der p.t. er i behandling med sotatercept efter ansøgning om individuel ibrugtagning.

I tillæg til de overordnede bemærkninger har vi også nogle specifikke bemærkninger til vurderingsrapporten.

For så vidt angår **den kliniske del** af vurderingsrapporten bemærker vi særligt følgende:

- Det konkluderes, at der nu foreligger langt mere data, der understøtter effekten og sikkerheden ved behandling med sotatercept baseret på et hidtil uset, udviklingsprogram indenfor PAH bestående af 4 hovedstudier; STELLAR, ZENITH, HYPERION og SOTERIA.
- I tillæg til det pivotale studie (STELLAR), hvor effekten af sotatercept blev etableret hos PAH-patienter i funktionsklasse II og III, foreligger der nu evidens for effekten af sotatercept hos høj-risiko-patienter med fremskreden sygdom (ZENITH) samt hos patienter, der er diagnosticeret indenfor et år (HYPERION).
- Det konkluderes, at der foreligger data med længere opfølgningstid, som viser udviklingen i sikkerhed og opretholdelse af effekt-resultatet hen over 2 år (SOTERIA interim analyse).
- Det konkluderes, at sotatercept har betydelige gavnlige effekter ift. nuværende standardbehandling på PAH-relevante endepunkter: mortalitetsrisiko, forekomsten af kliniske hændelser (inklusiv død, lungetransplantation og PAH-relaterede hospitalsindlæggelser), patienternes træningskapacitet og symptombyrde samt hjertefunktion, hæmodynamik og livskvalitet.

Desuden bemærker vi særligt følgende angående **den sundhedsøkonomiske del** af vurderingsrapporten:

- Den markante QALY-gevinst ved sotatercept drives både af længere overlevelse samt af, at patienter i sotatercept-behandling i højere grad forbliver i lavere risikostadium over tid end patienter i komparatorarmen, hvilket både medfører længere levetid og en større andel tid tilbragt i helbredsstadier med højere nytteværdier.
- I tillæg til både signifikant forlænget levetid og forbedret livskvalitet indebærer ibrugtagning af sotatercept *samtidigt*, at udtrapning af omkostningstunge prostanoid-behandlinger muliggøres, hvilket ifølge Medicinrådets egne omkostningsanalyser medfører inkrementelle besparelser pr. patient på hhv. 1,8 mio. kr. og 2,6 mio. kr. afhængigt af prostanoid-behandling.

### Inddragelse af alvorlighedsprincippet og mulighed for opfølgning ved betinget anbefaling

Sotatercept er målrettet den underliggende sygdoms patofysiologi og er således den første behandlingsmulighed, der er rettet specifikt mod PAH og ikke blot symptomerne ved sygdommen. Vi bemærker i den forbindelse, at det i Medicinrådets notat om 'Anvendelse af alvorlighedsprincippet' fremhæves, at alvorlighedsprincippet bl.a. tages i brug, når et nyt lægemiddel "er *eneste reelle sygdomsmodificerende eller kurative behandling*". Dette er netop tilfældet for sotatercept, hvorfor vi mener, at alvorlighedsprincippet bør inddrages i Rådets beslutning om anbefaling af sotatercept som standardbehandling til PAH-patienter i funktionsklasse II og III. Muligheden for at indsamle data kan desuden inddrages i Rådets beslutning. De behandlende kardiologer indsamler således allerede i dag data for de patienter, der er i behandling med sotatercept efter individuel ibrugtagning. Dette gør det dermed muligt for Rådet at foretage en betinget anbefaling og evt. genbesøge vurderingen, når der efter eksempelvis 2 år er indsamlet data fra danske patienter.

Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark

T +45 88713000  
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

27.04.2026

DBS/MBA

## **Forhandlingsnotat**

Dato for behandling i Medicinrådet	27.05.2026
Leverandør	MSD Danmark
Lægemiddel	Winrevair (sotatercept)
Ansøgt indikation	Behandling af pulmonal arteriel hypertension hos voksne patienter i funktionsklasse II og III
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Nyt lægemiddel, revurdering

### **Prisinformation**

Amgros har forhandlet følgende pris på Winrevair (sotatercept):

Tabel 1: Forhandlingsresultat

Lægemiddel	Styrke (pakkingsstørrelse)	AIP (DKK)	Nuværende SAIP (DKK)	Ny forhandlet pris (DDK) April 2026	Ny rabat ift. AIP
Winrevair	45 mg, (1 stk.)	47.696,49	████████	████████	████
Winrevair	45 mg, (2 stk.)	95.392,98	████████	████████	████
Winrevair	60 mg, (1 stk.)	63.595,32	████████	████████	████

Prisen ifm. revurderingen er betinget af en anbefaling i Medicinrådet. Hvis Winrevair ikke anbefales indkøbes det til den nuværende SAIP.

## Aftaleforhold

Amgros har indgået en aftale med leverandøren fra den 01.03.2025 til den 31.03.2027. Denne aftale vil blive opdateret med den nye pris i tilfælde af en anbefaling fra Medicinrådet.

## Information fra forhandlingen

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

## Konkurrencesituationen

Der er i dag ingen gældende behandlingsvejledning på området, da RADS behandlingsvejledningen er blevet annulleret.

Uptravi (selexipag) bliver i dag anvendt til behandling i 3. linje og er i vurderingsrapporten komparator til Winrevair. Tabel 2 viser lægemiddeludgifter i relation til Uptravi.

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddeludgifter pr. patient

Lægemiddel	Styrke (paknings- størrelser)	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. behandling/år (SAIP, DKK)
Winrevair*	45 mg (1 stk.) 45 mg (2 stk.) 60 mg (1 stk.)	Startdosis på 0,3 mg/kg s.c. og efter 3 uger gives 0,7 mg/kg s.c. hver 3. uge.	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
Uptravi (selexipag)**	Fra 200 mg til 1.600 mg (200-mg-trin), alle som 60 stk.-pakninger.	Initialt 200 mg 2 gange dagligt. Optitreres med 200 mg 2 gange dagligt for hver uge til højest tolererede dosis. Maksimalt 1.600 mg dagligt, oral	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

## Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Ikke anbefalet	<a href="#">Link til anbefaling</a>
England	Under vurdering	<a href="#">Link til anbefaling</a>
Sverige	Under vurdering	<a href="#">NT-rådet anbefaling</a> <a href="#">TLV vurdering</a>

## Opsummering



# Ansøgning om vurdering af sotatercept til PAH-patienter i funktionsklasse II og III

Farveskema til tekstfremhævning	
Farve på fremhævet tekst	Definition af fremhævet tekst
	Fortrolige oplysninger



# Kontaktoplysninger

## Kontaktoplysninger

<b>Virksomhed</b>	<b>MSD Danmark</b>
Navn	Thomas le Fevre
Titel	Market Access Manager
Telefonnummer	+45 60110280
E-mail	thomas.le.fevre@msd.com



# Indholdsfortegnelse

<b>Kontaktoplysninger .....</b>	<b>2</b>
<b>Tabeller og figurer .....</b>	<b>7</b>
<b>Forkortelser .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Oplysninger om lægemidlet .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Oversigtstabel.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål .....</b>	<b>17</b>
3.1 Sygdommen .....	17
3.2 Patientpopulation .....	20
3.3 Nuværende behandlingstilbud .....	22
3.4 Intervention .....	25
3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis .....	27
3.5 Valg af komparator(er).....	29
3.5.1 Adressering af mulige komparatorer for patienter i 2-stofsbehandling .....	30
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er).....	30
3.7 Relevante effektmål .....	31
3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen .....	31
<b>4. Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>	<b>41</b>
4.1 Modelstruktur .....	41
4.2 Modelkarakteristika .....	42
<b>5. Oversigt over litteratur .....</b>	<b>43</b>
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering .....	43
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet .....	47
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model .....	48
<b>6. Effekt .....</b>	<b>51</b>
6.1 Effekt af sotatercept sammenlignet med placebo til PAH-patienter i baggrundsterapi.....	51
6.1.1 Relevante studier for sotatercept – STELLAR (pivotal), ZENITH, HYPERION og SOTERIA.....	51
6.1.2 Sammenlignelighed af studier .....	56
6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier .....	56
6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egne til behandling .....	59



6.1.4	Effekt – resultater pr. STELLAR .....	59
<b>7.</b>	<b>Komparative analyser af effekt.....</b>	<b>80</b>
7.1.1	Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne.....	81
7.1.2	Syntesemetode .....	81
7.1.3	Resultater fra den komparative analyse .....	81
7.1.4	Effekt – resultater pr. [effektmål] .....	84
<b>8.</b>	<b>Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>85</b>
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen .....	85
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata .....	85
8.1.1.1	Ekstrapolering af dødelighed .....	86
8.1.2	Beregning af transitionssandsynligheder .....	91
8.2	Præsentation af effektdata fra andre kilder .....	95
8.3	Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger .....	95
8.4	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen.....	96
8.5	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier .....	96
<b>9.</b>	<b>Sikkerhed.....</b>	<b>96</b>
9.1	Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	96
9.2	Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model .....	99
<b>10.</b>	<b>Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet .....</b>	<b>101</b>
10.1	Helbredsrelateret livskvalitet [opret et underafsnit for hvert af de anvendte instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet].....	101
10.1.1	Studiedesign og måleinstrument .....	101
10.1.2	Dataindsamling .....	102
10.1.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet i STELLAR studiet.....	103
10.1.4	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet i ZENITH studiet .....	104
10.2	Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	108
10.2.1	Beregning af nytteværdier .....	108
10.2.1.1	Mapping.....	109
10.2.2	Beregning af disutility-værdier .....	109
10.2.3	Resultater af nytteværdier.....	109
10.3	Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt.....	111
10.3.1	Studiedesign.....	111
10.3.2	Dataindsamling .....	111
10.3.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet .....	111
10.3.4	Resultater for nytteværdier .....	111
<b>11.</b>	<b>Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger .....</b>	<b>112</b>



11.1	Lægemidler - intervention og komparator .....	112
11.2	Lægemiddelomkostninger - co-administration.....	113
11.3	Administrationsomkostninger .....	114
11.4	Omkostninger til sygdomshåndtering.....	115
11.5	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	118
11.6	Efterfølgende behandlingsomkostninger .....	118
11.7	Patientomkostninger .....	118
11.7.1	Omkostninger forbundet med behandling .....	119
11.7.2	Omkostninger forbundet med opfølgning og monitorering .....	119
11.8	Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulans rehabilitering og palliativ pleje).....	120
<b>12.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>120</b>
12.1	Fortolkning af omkostningseffektiviteten.....	120
12.1.1	Gennemgang af mulige scenarier til ICER-kontinuum .....	121
12.2	Oversigt over base case .....	124
12.2.1	Base case-resultater .....	125
12.3	Følsomhedsanalyser .....	127
12.3.1	Deterministiske følsomhedsanalyser.....	127
12.3.2	Probabilistiske følsomhedsanalyser.....	131
12.3.3	Scenarieanalyser .....	133
<b>13.</b>	<b>Budgetkonsekvensanalyse.....</b>	<b>133</b>
<b>14.</b>	<b>Liste over eksperter .....</b>	<b>134</b>
<b>15.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>135</b>
<b>Appendix A.</b>	<b>Studiekarakteristika.....</b>	<b>139</b>
<b>Appendix B.</b>	<b>Resultater vedr. effekt pr. studie .....</b>	<b>152</b>
<b>Appendix C.</b>	<b>Komparativ analyse af effekt .....</b>	<b>162</b>
<b>Appendix D.</b>	<b>Ekstrapolering .....</b>	<b>163</b>
D.1	Ekstrapolering af overlevelse (OS) .....	163
D.1.1	Datainput .....	163
D.1.2	Model.....	163
D.1.3	Proportionale hazarder.....	163
D.1.4	Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC), visual fit og hazard kurverne.....	170
D.1.4.1	Fælles tilpasning af parametriske modeller.....	170
D.1.4.2	Seperat tilpasning af parametriske modeller .....	178
D.1.5	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver .....	198
D.1.6	Justering af baggrundsdelighed .....	198
D.1.7	Justering for behandlingsskift/overkrydsning.....	198



D.1.8	Aftagende effekt .....	198
D.1.9	Kureringspunkt.....	198
<b>Appendix E.</b>	<b>Alvorlige uønskede hændelser .....</b>	<b>199</b>
<b>Appendix F.</b>	<b>Helbredsrelateret livskvalitet .....</b>	<b>204</b>
<b>Appendix G.</b>	<b>Probabilistiske følsomhedsanalyser.....</b>	<b>205</b>
<b>Appendix H.</b>	<b>Litteratursøgninger for den kliniske vurdering.....</b>	<b>206</b>
H.1	Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er) .....	206
H.1.1	Søgestrategier .....	206
H.1.2	Systematisk valg af studier.....	206
H.1.3	Ekskluderede fuldttekstreferencer.....	207
H.1.4	Kvalitetsvurdering .....	207
H.1.5	Ikke-offentliggjorte data .....	207
<b>Appendix I.</b>	<b>Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet .....</b>	<b>208</b>
I.1	Helbredsrelateret livskvalitet.....	208
I.1.1	Søgestrategier .....	208
I.1.2	Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater .....	208
I.1.3	Ikke-offentliggjorte data .....	208
<b>Appendix J.</b>	<b>Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model .....</b>	<b>209</b>
J.1	Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model .....	209
J.1.1	Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer] .....	210
<b>Appendix K.</b>	<b>Baggrund for ITCs.....</b>	<b>211</b>



# Tabeller og figurer

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år .....	21
Tabel 2. Estimater for antallet af patienter, der er egnede til behandling.....	22
Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen .....	32
Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model.....	42
Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed .....	45
Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10) .....	48
Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model .....	48
Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen .....	54
Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed .....	56
Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model.....	59
Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af sotatercept + BGT vs. BGT alene (STELLAR) .....	84
Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af dødelighed .....	86
Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model.....	91
Tabel 14. Estimater i modellen .....	96
Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion .....	96
Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser. Monitorering af hændelser forekomne i STELLAR studiet i perioden fra baseline til 24 uger.....	97
Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser (STELLAR studiet, indsamlet fra baseline til uge 24).....	98
Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model .....	99
Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter.....	100
Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet .....	101
Tabel 21. Mønstre med manglende data og fuldførelse (STELLAR) .....	103
Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet baseret på EQ-5D-5L indeksscore og EQ-5D-5L VAS .....	106
STELLAR trial.....	106
ZENITH trial: .....	107
Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	109
Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	111
Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er) .....	111
Tabel 26. Lægemidler anvendt i modellen .....	113



Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen baseret på data fra sundhedsdatastyrelsen .....	114
Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen .....	115
Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	118
Tabel 30. Lægemiddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger .....	118
Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen .....	119
Tabel 32. Oversigt over base case .....	124
Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater .....	125
Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser .....	127
Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel) .....	134
Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen, DKK, ikke diskonteret.....	134
Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier .....	139
Tabel 38. Resultater pr. Studie (STELLAR).....	152
Tabel 39. Komparativ analyse af studier .....	162
Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA .....	205
Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen.....	206
Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	206
Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen .....	206
Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database] .....	206
Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier.....	206
Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne.....	207
Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen.....	208
Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	208
Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen .....	208
Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database] .....	208
Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen .....	210
Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning .....	210



Figur 1: PAH patofysiologi som ligger til grund for hyperproliferation og vaskulær re-modellering. ....	18
Figur 2: Kaplan-Meier overlevels-kurver afhængig af Activin A niveauer ved henholdsvis diagnose (A) og opfølgning efter 3-4 måneder (B) [11]. ....	19
Figur 3: Distribution af PAH patienter i Danmark fordelt på funktionsklasse (FC). ....	21
Figur 4: ESC/ERS panelets nuværende behandlingsalgoritme for patienter med idiopatisk, familiær og drug/toksin-associeret PAH samt for patienter, der har PAH forårsaget af underliggende bindevævssygdom (CTD) [5]. ....	23
Figur 5: Risiko-stratificering med 4-risk-strata på baggrund af parametrene WHO-FC, 6MWD og BNP/NT-proBNP [5]. ....	24
Figur 6: Sotatercepts virkningsmekanisme. ....	27
Figur 7: Ny foreslået behandlingsalgoritme efter introduktionen af "activin signaling inhibitor" sotatercept. [26]. ....	28
Figur 8: Kaplan-Meier association mellem 6MWD og forekomst af PAH relaterede hændelser ....	34
Figur 9: Kaplan-Meier overlevels estimater blandt patienter der opnåede forbedringer i (A) WHO funktionsklasse fra baseline til første konsultation (median: 4.1 måneder) og (B) flyttede WHO funktionsklasse fra III til I/II [35]. ....	35
Figur 10: 1-års overlevelse hos patienter med eller uden tidligere klinisk forværring [36]. ....	36
Figur 11: Kaplan-Meier overlevelsdata for patienter der opnår forbedringer i MCI fra baseline til follow-up ....	38
Figur 12: Transplant-free survival by number of achieved low-risk criteria. ....	39
Figur 13: Kaplan-Meier survival estimates in patients with improvement in French Risk Score from baseline to first follow-up (n=596, time to follow-up: median 4.1 months) ....	40
Figur 14: Oversigt over modellens sundhedstilstande ....	41
Figur 15: STELLAR studie design ....	51
Figur 16: Ændring af 6MWD fra baseline til uge 24. ....	62
Figur 17: Andel af patienter der opnåede forbedret WHO-FC efter 24 uger. ....	63
Figur 18: Kaplan-Meier plot showing time to first occurrence of death or non-fatal clinical worsening event fra baseline til data cut-off. ....	64
Figur 19: Andelen af patienterne der opnåede low-risk score fra baseline til 24 uger. ....	66
.....	68
.....	69
Figur 22. A: Primært event-drevet endepunkt fra ZENITH-studiet, som består af død, lungetransplantation og PAH-relateret hospitalsindlæggelse. Ved tillæg af sotatercept	



opnår patienterne i ZENITH 76% reduktion i sammenligning med placebo. B: Komponenterne der indgår i det primære endepunkt i figur 22 A [47].	70
Figur 23. Subgruppeanalyse af det primære endepunkt i ZENITH; et event-drevet endepunkt bestående af død, lungetransplantation og PAH-relateret hospitalsindlæggelse [47]	72
Figur 24. A: Primært event-drevet endepunkt fra HYPERION-studiet, som består af død, PAH-relateret hospitalsindlæggelse, atrial septostomi, lungetransplantation og PAH-relateret forværring i tilstand. B: Komponenterne der indgår i det primære endepunkt i figur 24A [48].	73
Figur 25. Subgruppeanalyse af det primære endepunkt i HYPERION; et event-drevet endepunkt bestående af død, PAH-relateret hospitalsindlæggelse, atrial septostomi, lungetransplantation og PAH-relateret forværring i tilstand [48]	74
Figur 26. Seneste resultater fra SOTERIA-studiet, som har deltagere fra studierne STELLAR, SPECTRA, PULSAR, ZENITH og HYPERION (N=480).	75
Figur 27. Bivirkninger, som forekommer hos $\geq 10\%$ af deltagere i SOTERIA.	75
Figur 28. A: Opretholdelse af klinisk effekt efter år 1 og 2 undersøgt for endepunkterne 6MWD, NT-proBNP og WHO FC. "Placebo-crossed" gruppen repræsenterer de studiedeltagere, der kommer fra placebo-behandling i "parent-study" og krydser til sotatercept (open-label). B: Fordelingen af patienterne blandt WHO-FC over tid for henholdsvis "placebo-crossed" gruppen og sotatercept gruppen.	76
Figur 29. Overlevelsedata fra retrospektivt studie for matchende PAH patienter, hvor sotatercept sammenlignes med kontrolarmen [49].	78
Figur 30. Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikospecifik overlevelse baseret på Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazardkurver	88
Figur 31. Andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus (uden half-cycle correction) for sotatercept + BGT og BGT alene.	95
Figur 32. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L indeksscore (STELLAR)	104
Figur 33. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L VAS (STELLAR)	105
Figur 34. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L indeksscore (ZENITH)	105
Figur 35. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L VAS (ZENITH)	106
Figur 36. Betydning af prisen på sotatercept for ICER'en ved forskellige AIP for sotatercept	126
Figur 37. Tornadodiagram for de ti mest indflydelsesrige parametre på ICER'eren	130
Figur 38. Acceptabilitetskurver for omkostningseffektiviteten af interventions- og kontrolarmen	132
Figur 39. Omkostningseffektivitets scatter plot	132
Figur 40. Konvergensplot for den estimerede middelværdi af ICER'en	133
For Rosenkranz et al. (2023) [50] (base case), viste grafer over OS, kumulativ hazard og log kumulativ hazard ingen krydsning af mellem-lav (IL) risiko, mellem-høj (IH) risiko og høj risiko med referencerisikostrata: lav risiko (se Figur 41). Graferne for OS for IL-risiko og IH-risiko forbliver relativt parallelle i det meste af tiden - forskellen mellem høj risiko	



og lav risiko så dog ud til at vokse over tid. Dette var sandsynligvis delvist påvirket, af den mindre stikprøvestørrelse for høj risiko sammenlignet med de tre andre risikolag. ....	164
Figur 41. Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Rosenkranz et al. (2023) .....	166
Figur 42. Schoenfeld-test og residualer for Rosenkranz et al. (2023) [50] .....	167
Figur 43. Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Boucly et al. (2022) .....	169
Figur 44. Schoenfeld-test og residualer for Boucly et al. (2022) [61]. .....	170
Figur 45. Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....	174
Figur 46. Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....	176
Figur 47. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for lavrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....	180
Figur 48. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for lavrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....	182
Figur 49. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemlavrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....	185
Figur 50: Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemlavrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....	187
Figur 51. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemhøjrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....	189
Figur 52. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemhøjrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....	191
Figur 53. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for højrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....	194
Figur 54. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for højrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....	196



### Egne tabeller:

Tabel I: Oversigt over definitioner af WHO-FC klasser .....	19
Tabel II: Parametre som indgår i klinisk forværring (TTCW) og relevans .....	36
Tabel III: Fordeling af baggrundsterapi i STELLAR .....	53
Tabel IV. Oversigt over effekt resultater fra STELLAR studiet .....	60
Tabel V. Hændelser af klinisk forværring eller død fra baseline til data cut-off.....	64
Tabel VI: STELLAR "Multi Component Improvement"(MCI) analyse fra baseline til uge 24. ....	65
.....	77
.....	82
.....	83
Tabel IX: Kortsigtede og langsigtede transitionssandsynligheder anvendt i dem sundhedsøkonomiske model. ....	94
Tabel X: Totale årlige omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen .....	117
Tabel XI. Uddrag af ICER kontinuum .....	123
Tabel XII: Statistisk fit af OS ekstrapoleret for begge arme.....	171
Tabel XIII: Statistisk fit af OS ekstrapoleret for hver risikostratum .....	178
Tabel XIV: Incidensen af alvorlige uønskede hændelser fra baseline til uge 24 fra STELLAR studiet præsenteret.....	199
Tabel XV: AESI og AEOI registreret i STELLAR-studiet for sikkerhedspopulationen fra baseline til uge 24.....	202
Tabel XVI: Participants Who Completed EQ-5D-5L Assessments (excluding VAS Score) at both baseline and week 24 .....	204
Tabel XVII: Studie karakteristik for STELLAR, ZENITH, GRIPHON og TRACE der indgår i ITC .....	212

## Forkortelser

6MWD	6 minute walk distance
ActRIIA	Activin receptor type IIA
ActRIIB	Activin receptor type IIB
AE	Adverse event
AIP	Apotekets indkøbspris
AIC	Akaike information criterion
ASI	Activin Signaling Inhibitor
BGT	Background therapy
BIC	Bayesian information criteria
BMP	Bone morphogenetic protein
CEAC	Cost-Effectiveness Acceptability Curve (omkostningseffektivitet)
CI	Confidence interval
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimension Questionnaire



ERA	Endothelin Receptor Antagonist
ERS	European Respiratory Society
DKK	Danske Kroner
EMA	European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimension Questionnaire
GDF	Growth Differentiation Factor
HR	Hazard ratio
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
IV	Intravenøs
KM	Kaplan-Meier
MCI	Multi Component Improvement
mPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure
MSD	Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway, NJ, USA
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
OS	Overall survival
OWSA	One Way Sensitivity Analysis
PAH	Pulmonal Arterial Hypertension
PBA	Probability Sensitivity Analysis (Probabilistisk følsomhedsanalyse)
PCA	Prostacyclin analog
PDE5i	Phosphodiesterase-5 inhibitor
PVR	Pulmonal Vascular Resistance
QALY	Quality-adjusted life year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomised controlled trial
RHC	Right Heart Catheterization
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
SAE	Serious adverse event
SC	Subcutaneous
SOC	Standard of care
sGC	soluble Guanylate Cyclase
TTCW	Time to Clinical Worsening
VAS	Visual analogue scale
WHO-FC	World health Organization Functional Class



# 1. Oplysninger om lægemidlet

Lægemiddelinformationer	
Handelsnavn	Winrevair
Generisk navn	Sotatercept
Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)	Winrevair, in combination with other pulmonary arterial hypertension (PAH) therapies, is indicated for the treatment of PAH in adult patients with WHO Functional Class (FC) II to III, to improve exercise capacity
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	MSD Danmark ApS
ATC-kode	C02KX06
Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling	Sotatercept er en tillægsbehandling til andre behandlinger for PAH, jf. indikationen.
(Forventet) Dato for EU-godkendelse	EMA godkendte den 26. august 2024.
Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?	Nej
Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?	Ja
Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)	Ja (9. december 2020)
Andre indikationer godkendt af EMA	Nej
Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)	Nej
Fælles nordisk vurdering (JNHB)	De øvrige nordiske lande anvender i overvejende grad samme behandlingsalgoritme, dog med variationer i behandlingsvalg. Derfor er produktet ikke egnet til fælles nordisk vurdering.
Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	45 mg og 60 mg pulver til injektionsvæske, opløsning



## 2. Oversigtstabel

### Oversigt

**Indikation, der er relevant for vurderingen** Winrevair, in combination with other pulmonary arterial hypertension (PAH) therapies, is indicated for the treatment of PAH in adult patients with WHO Functional Class (FC) II to III, to improve exercise capacity.

**Doseringsregime og administrationsform** Sotatercept injiceres subkutant hver 21. dag. I den første dosering indgives 0,3 mg per kilo kropsvægt, herefter target dose på 0,7 mg per kilo kropsvægt.

**Valg af komparator** Baggrundsterapi, da sotatercept er en tillægsbehandling til nuværende PAH behandlinger for PAH, herunder PDE5i, ERS og Prostacyclin.

**Prognose med aktuel behandling (komparator)** PAH er en progressiv sygdom: Overlevelsen efter 1, 3 og 5 år, med den aktuelle PAH-behandling, er på 90 %, 75 % og 65 % [17].

**Type af dokumentation til den kliniske evaluering** Den kliniske evaluering sker på baggrund af studierne STELLAR, ZENITH og HYPERION suppleret med langtidseffekt og sikkerhed fra SOTERIA.

**Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)**

**Markant reduktion i morbiditet og mortalitet (på tværs af studier) - Op til 76 % reduktion i risikoen for død, transplantation eller PAH-relateret hospitalsindlæggelse.**

**ZENITH-studiet** (højrisiko population) viste en **76 % reduktion** i det sammensatte endepunkt bestående af: *Død af alle årsager, Lungetransplantation og  $\geq 24$  timers hospitalsindlæggelse grundet forværring af PAH* sammenlignet med placebo. **HYPERION-studiet** viste en **76% reduktion** i et komposit-endepunkt bestående af: *død, PAH-relateret hospitalsindlæggelse, atrial septostomi, lunge-transplantation og PAH-relateret forværring i tilstand* sammenlignet med placebo.

**Markant forbedring i træningskapacitet (på tværs af studier)**  
+40 meters i 6-minute walk distance (6MWD)

**Konsistente forbedringer i PAH hæmodynamiske markører (på tværs af studier)**

PVR: -  $-234.6 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  ( $-288.4$  to  $-180.8$ ) (fra STELLAR)

NT-proBNP:  $-441.6 \text{ pg/mL}$  ( $-573.5$  to  $-309.6$ ) (fra STELLAR)

Dette bekræfter en betydelig aflastning af højre ventrikel og en forbedring af den kardiopulmonale funktion.

**Konsistente forbedringer i WHO-FC (på tværs af studier) samt opretholdelse af WHO-FC over tid (SOTERIA)**



## Oversigt

<b>Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren</b>	<p>Baseret på STELLAR studiet: I den dobbeltblinde placebo kontrollerede behandlingsperiode på 24 uger oplever 22,5 % af deltagerne i baggrundsterapi (kontrolarmen i studiet) alvorlige uønskede hændelser, mod 14,1 % af deltagerne, der modtager sotatercept (aktivarm i studiet).</p> <p>I samme periode, forekommer ingen dødsfald i sotatercept-gruppen, mens seks dødsfald forekommer hos patienterne i baggrundsterapi.</p>
<b>Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet</b>	<p>Klinisk dokumentation: Forskel i EQ-5D-5L fra baseline til uge 24</p> <p>Sundhedsøkonomisk model: Bedre end komparator (forskel i QALY: 9,21 QALY)</p>
<b>Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes</b>	<p>Der er indsendt en cost-utility analyse, baseret på en markov model.</p>
<b>Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt</b>	<p>Den kliniske effekt er modelleret på baggrund af STELLAR og ZENITH studierne.</p>
<b>Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet</b>	<p>Den helbredsrelaterede livskvalitet er modelleret på baggrund af STELLAR og ZENITH studierne.</p>
<b>Vundne leveår</b>	<p>9,13 år</p>
<b>Vundne QALY</b>	<p>9,21 QALY</p>
<b>Inkrementelle omkostninger</b>	<p>5.469.210 DKK</p>
<b>ICER (DKK/QALY)</b>	<p>593.500 DKK/QALY</p>
<b>Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet</b>	<p>OWSA'en viste, at HR for all-cause mortality og gennemsnitlige alder ved død har størst indflydelse på ICER'en.</p> <p>I scenarieanalyserne var ICER mest følsom over for vial sharing og seponering.</p>
<b>Antal egnede patienter i Danmark</b>	<p>Ca. 100 patienter ud af en PAH prævalens på ca. 300 patienter</p>
<b>Budgetkonsekvens (i år 5)</b>	<p>107.779.253 DKK</p>



## 3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål

### 3.1 Sygdommen

Pulmonal hypertension (PH) er en samlet betegnelse for sygdom, som opstår på baggrund af et forhøjet blodtryk i lungekredsløbet. Klinisk inddeles PH i undergrupper på basis af den kliniske præsentation, patologiske fund, hæmodynamiske karakteristika og behandlingsmuligheder. Pulmonal arteriel hypertension (PAH) udgør den første undergruppe af PH og er en sjælden progressiv sygdom karakteriseret ved vaskulær re-modellering og inflammation i lungearterierne. En ubalance i karvæggens cellulære signalerings-mekanismer medfører hyperproliferation af celler, som skaber en fortykket og indsnævret karvæg. Som konsekvens heraf nedsættes blodgennemstrømningen gennem lungerne, og det pulmonale blodtryk øges. Hjertet, der må arbejde hårdere for at pumpe blodet gennem de indsnævrede arterier, vil over tid belastes i sådan en grad, at patienterne udvikler højresidig hjertesvigt med dødelig udgang til følge [1].

Gruppen af PAH patienter er heterogen da sygdommen optræder i alle aldersgrupper og med forskellig ætiologisk baggrund. Ifølge data fra nationale og internationale PAH-registre (herunder det svenske register SPAHR), optræder hovedparten af PAH patienterne (ca. 50 %) med idiopatisk PAH [2-4]. PAH optræder også familiært, hvor det er velkendt, at mutationer i *BMPR2* receptoren forøger risikoen for at udvikle PAH med 42 % hos kvinder og 14 % hos mænd. PAH ses også som konsekvens af andre medicinske tilstande såsom bindevævssygdom (ca. 34 %), medfødt hjertesygdom (ca. 10 %), portal hypertension (ca. 2 %) eller HIV infektion (ca. 1 %) [5]. Endeligt kan PAH optræde i forbindelse med indtag af rusmidler (som eksempelvis met-amphetamine) eller ved eksponering for toksiner (ca. 3 %) [5].

#### Patofysiologi

Den mest undersøgte og veletablerede nøglespiller i udviklingen af PAH er "Bone-morphogenetic protein" (BMP) receptoren, der tilhører TGF- $\beta$ -superfamilien. Herudover, viser et stigende antal studier, at Activin signalering gennem Activin receptor type IIA og IIB (ActRIIA/B) har betydning for sygdomsforløbet i PAH. I det nedenstående afsnit sammenfattes evidensgrundlaget for Activin/BMP-signaleringens rolle i den vaskulære re-modellering og inflammation i lungearterierne som forekommer i PAH;

#### Dysfunktionel *BMPR2* signalering i PAH

Mutationer i *BMPR2* er velstuderet og udgør en betydelig prædisponibel faktor for udvikling af PAH. Heraf benyttes screening for varianter i *BMPR2* genet i den diagnostiske udredning af PAH [6]. *BMPRII* receptoren er specifikt udtrykt i lungearterierne, og signalering gennem denne bidrager til at regulere cellevækst ved at stimulere produktionen af anti-proliferative faktorer (Figur 1). En undersøgelse af 1550 PAH patienter med mutationer i *BMPR2* har vist, at disse patienter optræder i en ung alder, har

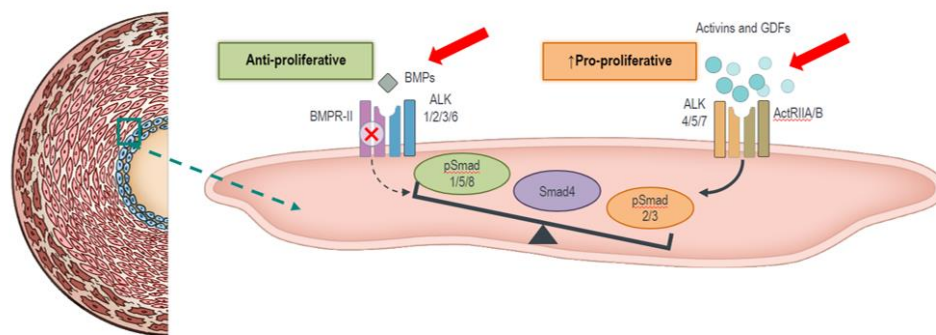


mere progressiv sygdom og nedsat overlevelsesmulighed i forhold til PAH patienter uden mutationer i *BMPR2* [7]. Foruden *BMPR2* mutationernes rolle, er der identificeret andre genetiske variationer associeret med PAH som er linket til Activin/BMP-signalering [8, 9].

### Overaktiv Activin signalering i PAH

Activin(er) tilhører TGF- $\beta$  superfamilien af vækst og differentierings-faktorer [10]. Forhøjet niveauer af Activin A og Activin B er fundet i serum fra PAH patienter [11, 12] og ligeledes har man fundet forhøjet niveauer af activin A i endothelceller isoleret fra PAH patienter [13]. En undersøgelse har vist, at Activin A var signifikant højere hos ikke-overlevende patienter, der blev fulgt i en studieperiode på 60 måneder [11]. I samme studie undersøgte man den transplantations-frie overlevelse, som var forbedret hos patienter med lave Activin A niveauer (**Error! Reference source not found.**) [11, 12]. I humant pulmonalt væv findes Activin A udtrykt i endothel-celler og i de glatte muskelceller, der ligger omkring de pulmonale arterier [12].

**Figur 1: PAH patofysiologi som ligger til grund for hyperproliferation og vaskulær re-modellering.**



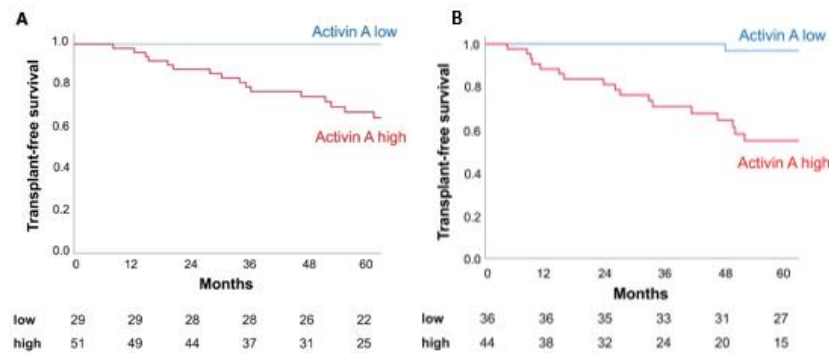
Adapted from Humbert M, et al. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1204-1215

*Mutationer i BMPRII nedsætter den anti-proliferative signalering og øget forekomst af activin skaber pro-proliferativ signalering i lungearteriernes endothelceller og glatte muskelceller. Figuren er adapteret fra Humbert et al. 2021 [14].*

Flere studier har vist, at Activin A stimulerer proliferationen af glatte muskelceller [15] gennem aktivering af ActRIIA/B receptorer og Smad2/Smad3 signalering [12]. Et nyere studie har tilmed vist, at Activin A kan påvirke endothel cellernes BMPR signalering ved at nedregulere tilgængeligheden af receptorer [13]. På baggrund af den stigende videnskabelig evidens, er det nu generelt accepteret, at Activin A signaleringen udgør en betydelig rolle i PAH og antageligt er en nøglespiller i den patologiske re-modellering af de pulmonale arterier.



**Figur 2: Kaplan-Meier overlevelses-kurver afhængig af Activin A niveauer ved henholdsvis diagnose (A) og opfølgning efter 3-4 måneder (B) [11].**



### Symptomer på sygdommen

Symptomerne ved PAH er uspecifikke og omfatter anstrengelsesudløst dyspnø, træthed og nedsat fysisk funktionsevne. Senere optræder angina og anstrengelsesrelaterede besvimelser samt højresidig hjerteinsufficiens. Diagnosen stilles ofte sent i sygdomsforløbet og kræver en invasiv test (hertekaterisering) til at afgøre, om blodtrykket i de pulmonale arterier er forhøjet (> 20 mmHg).

PAH patienter klassificeres i fire funktionsklasser (WHO-FC klasser) afhængig af sværhedsgraden af de symptomer, som patienterne optræder med [16] (Tabel I). Patientens funktionsklasse er en stærk indikator for sygdommens sværhedsgrad, da forværring i funktionsklasse (dvs. progredierende funktionsklasse) drives af øget belastning i forhold til kardiopulmonale symptomer. Ligeledes er patientens WHO funktionsklasse også tæt knyttet til livskvalitet [17].

**Tabel I: Oversigt over definitioner af WHO-FC klasser**

WHO-FC klasse	Definition
<b>WHO-FC I</b>	Ingen begrænsning af fysisk aktivitet. Ordinær fysisk aktivitet medfører ikke usædvanlig dyspnø, træthed, brystsmerte eller nærsynkope
<b>WHO-FC II</b>	Nogen begrænsning af fysisk aktivitet. Patienterne er veltilpasse i hvile. Ordinær fysisk aktivitet medfører usædvanlig dyspnø, træthed, brystsmerte eller nær synkope
<b>WHO-FC III</b>	Markant begrænsning af fysisk aktivitet. Patienterne er veltilpasse i hvile. Mindre end ordinær fysisk aktivitet medfører usædvanlig dyspnø, træthed, brystsmerte eller nærsynkope
<b>WHO-FC IV</b>	Patienterne er ude at stand til at være fysisk aktive uden symptomer. Udviser tegn på højresidigt hjertesvigt. Dyspnø og/eller træthed selv i hvile. Ubehaget øges ved enhver form for fysisk aktivitet.



### Prognose

PAH kan med den nuværende tilgængelige behandling ikke kureres, og historisk set har der været en ringe overlevelse fra diagnosetidspunktet. Ubehandlet er prognosen for IPAH alvorlig med overlevelse efter 1, 3 og 5 år omkring 70%, 50% og 35% [18]. Overlevelsen ved PAH er forbedret med eksisterende behandling, men tilstanden er fortsat alvorlig med 1, 3 og 5 års overlevelse på 90 %, 75 % og 65 % afhængig af alder, ætiologi samt tilstedeværelse af komorbiditeter.

I et dansk registerstudie af Korsholm et al. finder man i en kohorte af incidente tilfælde fra 2000 til 2012 en 5-års overlevelse på 70% [2] svarende til ovenstående tal. Yderligere finder de i den danske kohorte, at lav WHO FC klasse (I og II) samt lav alder ved diagnosetidspunktet har betydning for overlevelse [2].

På baggrund af de kliniske fund i udredningen og ved opfølgende besøg, risikostratificeres patienterne i forhold til deres 1-års mortalitetsrisiko. For prognosen er det afgørende, at patienten nedbringes eller opretholdes i lav risikogruppe (jf. risikostratificeringen) hvor 1-års mortalitetsrisikoen er < 5 %. Omvendt, med sygdommens progression vil patienten over tid ende i høj-risiko gruppen hvor 1-års mortalitetsrisikoen er > 20 % [5]. Risiko-stratificering bruges derfor til at vurdere prognose og som fundament for beslutninger om behandlingsintensitet [19]. Risiko-stratificeringen redegøres for senere i ansøgningen, da risikostratificeringen anvendes til at træffe beslutning om iværksættelse af behandling.

### Patienternes funktionsevne og helbredsrelaterede livskvalitet

Udredningsforløbet for en PAH patient er ofte langvarigt (1-3 år) på grund af de uspecifikke symptomer og forvekslingen med andre respiratoriske sygdomme [20]. Til trods for, at patienterne ofte oplever det som en lettelse at blive henvist og diagnosticeret af rette lægefaglige specialister, er det en alvorlig og livsomvæltende situation at modtage diagnosen PAH. Såvel patienten som den omgivende familie vil blive påvirket af sygdommen i forhold til social adfærd, arbejdsevne og indkomst [21]. I en spørgeskemaundersøgelse blandt 567 PH patienter har 98 % af deltagerne bekræftet, at sygdommen har haft negativ betydning for deres livskvalitet. I særdeleshed ses påvirkning af det mentale helbred, herunder øget forekomst af angst og depression [22], samt bekymringer om forventningerne til levetid, parforhold og forholdet til familie og venner [20].

## 3.2 Patientpopulation

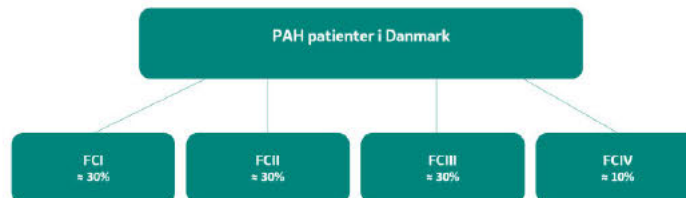
PAH anses som en sjælden sygdom. Ifølge Dansk Cardiologisk Selskab er incidensen og prævalensen for PAH i det danske PH register (DAN-PH) henholdsvis 7/million/år og 50/million [18]. Det svarer til cirka 300 PAH patienter i Danmark.

Ifølge specialisterne på vores danske PH centre er ca. 60 % af de danske PAH patienter i FC klasse II og III (jf. **Error! Reference source not found.**). Det svarer til, at ca. 180 PAH patienter i princippet vil kvalificere til behandlingen med sotatercept. Dog, vil det være en individuel lægefaglig vurdering der afgør hvilke af de nuværende 180 FC II og III patienter, der vil have gavn af sotatercept. Forhold som alder og eksisterende komorbiditeter vil



være afgørende for om FC II og FC III patienter opstartes i behandling med sotatercept. Derfor vurderes det reelle antal nuværende patienter, der vil have gavn af sotatercept, at være ca. 100.

**Figur 3: Distribution af PAH patienter i Danmark fordelt på funktionsklasse (FC).**



**Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år**

År	[Indeværende år minus 5]	[Indeværende år minus 4]	[Indeværende år minus 3]	[Indeværende år minus 2]	[Indeværende år minus 1]
Incidens i Danmark					7/million/år
Prævalens i Danmark					50/million
Europæisk prævalens *, **					45-55/million

\* For små patientpopulationer beskrives også den globale prævalens.

\*\* Vi har indsat en europæisk prævalens og dermed ikke en global prævalens.

Vi har ikke kunnet indhente oplysninger om udviklingen i PAH i de seneste fem år. Det fremgår dog af RADS baggrundsnotat fra 2017 vedr. specifik medicinsk behandling af PAH hos voksne, at incidensen af PAH i Danmark er ca. 3/million/år og prævalensen er ca. 15/million. RADS henviser til et studie fra 2013 [23].

Danske kliniske eksperter vurderer, at incidensen årligt vil stige med 10 %. Der er derfor indsat en årlig stigning i patientpopulationen med 10 %, jf. tabel 2.



**Tabel 2. Estimer for antallet af patienter, der er egnede til behandling**

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal patienter i Danmark, som er egnede til behandling i de kommende år	100	110	121	133	146

### 3.3 Nuværende behandlingstilbud

Ifølge de danske behandlingscentre, tager PAH behandlingen udgangspunkt i ESC/ERS panelets anbefalinger, publiceret i seneste guidelines fra 2022 [5]. Som det fremgår af behandlingsalgoritmen i Udredning og **initiering af behandling ved tre-risk-strata**

Forud for behandling vurderes patienterne individuelt i forhold til tilstedeværelse af komorbiditeter, ligesom de risiko-stratificeres i henhold til tre-risk-strata, som er baseret på de kliniske fund i udredningsforløbet. Risiko-stratificeringen er et vigtigt led i den initiale vurdering af patienten, da den afspejler patientens etårs mortalitetsrisiko. Ved placering i tre-strata risikogruppe "low" er etårsmortalitetsrisikoen < 5 %, ved placering i gruppen "intermediate" er etårsmortalitetsrisikoen 5-20 % og ved placering i risikogruppen "high" er etårsmortalitetsrisikoen > 20 %. Risiko-stratificeringen, og dermed patientens etårsmortalitetsrisiko, er afgørende for, hvor intensiv den indledende behandling skal være.

Figur 4 (gennemgås i nedenstående), forudsættes det, at patienterne har gennemgået en grundig diagnostisk udredning inkl. højresidig hjertekateterisation og vasoreaktivitetest, inden behandling iværksættes.

De eksisterende behandlingsmuligheder beror alle på at opnå en vasodilaterende effekt gennem farmakologisk modulering af tre forskellige signaleringsveje i de glatte muskelceller der styrer kontraktionstilstanden i blodkarrene;

- 1) Stimulering af NO-signaleren med PDE5 inhibitore (PDE5i) eller sGC stimulator (sGC)
- 2) Inhibering af endothelin receptor signaling med endothelin receptor antagonist (ERA)
- 3) Stimulering af prostacyclin signaleringen med prostacyclin analoger eller prostacyclin receptor agonister (PCA)

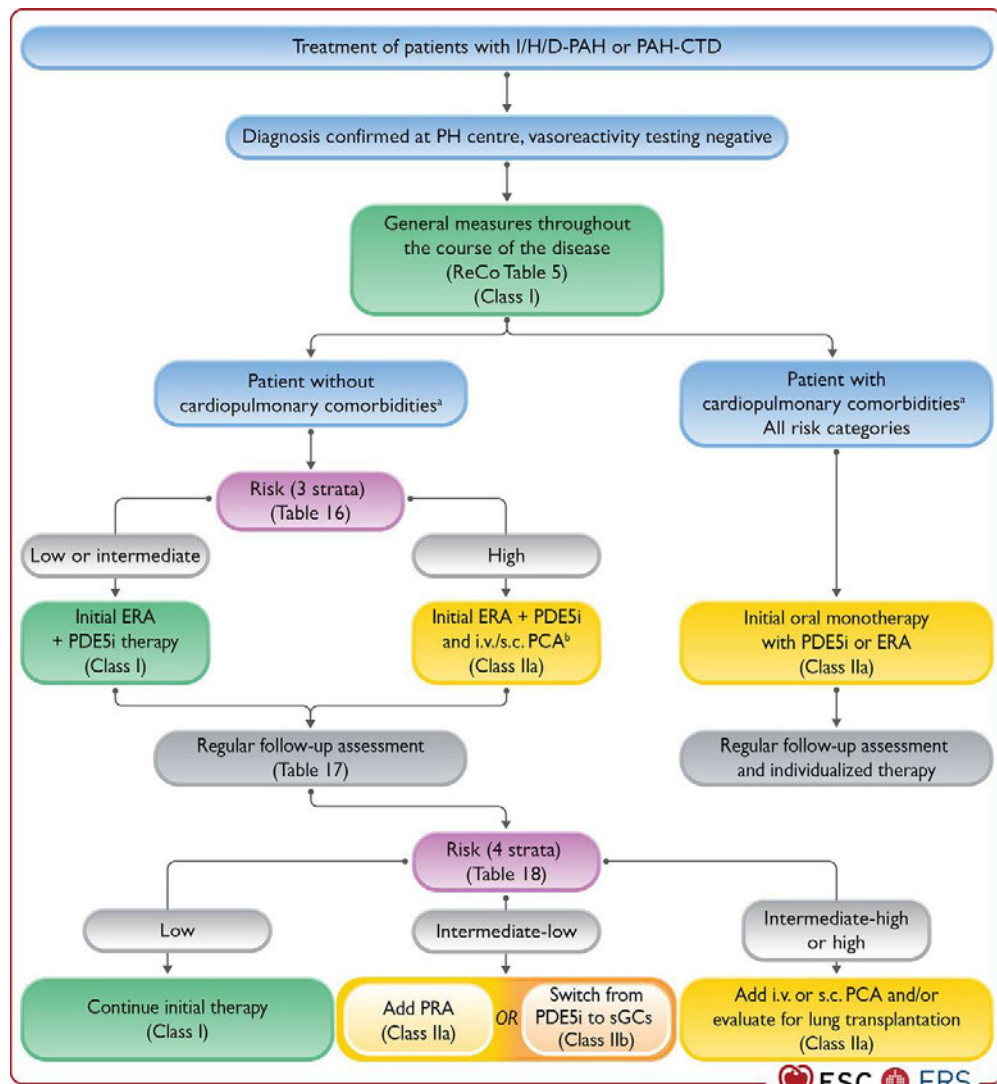
Der benyttes i stigende grad kombinationsbehandlinger, da man ser positiv effekt ved at kombinere lægemidler med forskellige cellulære virkningsmekanismer. På trods af tilgængeligheden af flere lægemidler rettet mod tre forskellige cellulære mekanismer, der skaber vasodilaterende effekt, oplever de fleste patienter fortsat sygdomsprogression og forringet højre ventrikelfunktion, hvilket fører til den øgede mortalitetsrisiko. Ingen af de nuværende behandlinger retter sig mod den underliggende PAH patogenese og selve remodellering af de pulmonale arterier. Derfor er der stadig et stort behov for nye behandlinger, der gennem effekt på de fundamentale principper af sygdommen, forbedrer overlevelsesmulighederne og patientens liv med sygdommen.



### Udredning og initiering af behandling ved tre-risk-strata

Forud for behandling vurderes patienterne individuelt i forhold til tilstedeværelse af komorbiditeter, ligesom de risiko-stratificeres i henhold til tre-risk-strata, som er baseret på de kliniske fund i udredningsforløbet. Risiko-stratificeringen er et vigtigt led i den initiale vurdering af patienten, da den afspejler patientens etårs mortalitetsrisiko. Ved placering i tre-strata risikogruppe "low" er etårsmortalitetsrisikoen < 5 %, ved placering i gruppen "intermediate" er etårsmortalitetsrisikoen 5-20 % og ved placering i risikogruppen "high" er etårsmortalitetsrisikoen > 20 %. Risiko-stratificeringen, og dermed patientens etårsmortalitetsrisiko, er afgørende for, hvor intensiv den indledende behandling skal være.

**Figur 4: ESC/ERS panelets nuværende behandlingsalgoritme for patienter med idiopatisk, familiær og drug/toksin-associeret PAH samt for patienter, der har PAH forårsaget af underliggende bindevævssygdom (CTD) [5].**





For patienter uden komorbiditeter, som ligger i "Low" eller "Intermediate" risikogruppen indledes med kombinationsbehandling bestående af ERA (eksempelvis ambrisentan eller macitentan) samt PDE5 inhibitore (eksempelvis tadalafil eller sildenafil). For patienter, der debuterer i high-risk gruppen, vil man intensivere behandlingen ved at tillægge i.v. eller s.c. prostacyclin (oftest treprostinil) til to-stofsbehandlingen med ERA og PDE5i med henblik på at stabilisere sygdommen i en (ukendt) rum tid. Patienter, der optræder med kardiopulmonale komorbiditeter, skal vurderes individuelt i forhold til disse, inden der iværksættes et-stofsbehandling med PDE5 inhibitore eller ERA [5, 19].

### Opfølgning på behandling ved fire-risk-strata

Efter den indledende behandling følges patienten hver 3. til 6. måned og vurderes nu ud fra fire-risk-strata modellen. Fire-risk strata modellen blev indført i seneste 2022 ESC/ERS guidelines for at opnå en bedre forståelse for etårsmortalitetsrisikoen for patienterne, der tilhører den intermediære gruppe, hvor størstedelen af patienterne ligger.

Fire-risk-strata modellen bygger på de tre følgende parametre, der vurderes ved de opfølgende besøg; WHO-FC, 6MWD og BNP/NT-proBNP (Figur 5). Ligesom tre-strata modellen, benyttes fire-strata modellen til at gruppere patienten i henhold til etårsmortalitetsrisiko. Ved placering i risikogruppe "low" er etårsmortalitetsrisikoen 0-3 %, ved placering i gruppen "intermediate-low" er etårsmortalitetsrisikoen 2-7 %, ved placering i gruppen "intermediate-high" er etårsmortalitetsrisikoen 9-19 % og ved placering i risikogruppen "high" er etårsmortalitetsrisikoen > 20 %. Som det fremgår af behandlingsalgoritmen, udgør fire-risk strata modellen (dvs. mortalitetsrisikoen) fundamentet for beslutninger om behandlingsintensivering.

**Figur 5: Risiko-stratificering med 4-risk-strata på baggrund af parametrene WHO-FC, 6MWD og BNP/NT-proBNP [5].**

Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II <sup>a</sup>	-	III	IV
6MWD, m	>440	320-440	165-319	<165
BNP or NT-proBNP, <sup>a</sup> 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. <sup>a</sup>WHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Patienter, der er i to-stofsbehandling, fortsætter som udgangspunkt denne behandling, indtil der ses forværring i tilstanden, herunder fald i 6MWD < 440 m samt stigning i BNP/NT-proBNP niveauer. Hjertekaterisering vil ofte gennemføres på dette tidspunkt for at vurdere, hvor fremskreden sygdommen er. Befinder patienten sig i "intermediate-low", anbefales det at supplere behandlingen med en prostacyclin analog (Selexipag) eller udskifte PDE5 inhibitore med scGC stimulatorer (Riociguat). Dog bør det nævnes her, at man ifølge danske behandlingscentre sjældent benytter Riociguat pga. systemiske bivirkninger samt, at man i overvejende grad foretrækker parental prostacyclin frem for agonisten (Selexipag) i Danmark.



For patienter, der med sygdommens progression klassificeres til "intermediate-high" eller "high" risikogruppen, anbefales det at initiere i.v eller s.c infusionsbehandling med prostacyclin analoger. Opstart i prostacyclin-behandling vil være indgribende for patienten, da kontinuerlig infusion er påkrævet gennem ekstern eller indopereret pumpe. I de fleste tilfælde vil prostacyclin-behandlingen udgøre den sidste farmakologiske behandlingsmulighed, hvorefter patienten ved forværring indstilles til lungetransplantation. Transplantation vurderes at være sidste behandlingsmulighed ved svigt af farmakologisk behandling.

Ifølge 2022 ESC/ERS guidelinen er målet med PAH-behandlingen at opnå og vedligeholde en lav risikoprofil for at udskyde progression af sygdommen [5].

### 3.4 Intervention

Oversigt over interventionen	
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	WINREVAIR (Sotatercept) i kombination med standardbehandling for pulmonal arteriel hypertension (PAH), er indiceret til behandling af PAH hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse II til III, for at forbedre fysisk funktionskapacitet, forbedre WHO-FC og reducere risikoen for hændelser, der forårsagede klinisk forværring, inklusiv død og hospitalsindlæggelse forårsaget af PAH.
<b>Administrationsform</b>	Subkutan injektion
<b>Dosering</b>	0,3 mg/kg i første sc dosering, herefter 0,7 mg/kg sc hver 3. uge.
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	<p>I den sundhedsøkonomiske model antages det, at første dosering er på 0,3 mg/kg, og derefter vil doseringen være 0,7 mg/kg hver 3. uge.</p> <p>Vægtbaseret dosering blev beregnet ud fra en gennemsnitlig vægt på 77,6 kg, baseret på 45 danske PAH-patienter fra Rigshospitalets database. Baseret på denne gennemsnitsvægt blev tilfældige patientvægte genereret under forudsætning af en log-normal fordeling og ved anvendelse af 10.000 iterationer. Efterfølgende blev andelen af patienter, der krævede en hætteglasstørrelse på 45 mg, 60 mg, 90 mg og 120 mg sotatercept, afledt af disse simulerede patientvægte.</p> <p>Der blev ikke antaget noget spild i base casen i den sundhedsøkonomiske model. I en af scenarieanalyserne antages spild og via mulighed for "vial sharing" anskueliggøres implikationerne ved, at overskydende dosis af sotatercept fra behandling af én patient kan anvendes til behandling af en anden patient.</p>



## Oversigt over interventionen

<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandling med sotatercept skal som udgangspunkt opretholdes resten af patientens levetid.  Det gælder for PAH-behandling, at patienten fastholdes på behandling, også ved forværring, da der enten tilføjes yderligere behandling eller dosseringen justeres. Typisk ophører behandling alene pga. alvorlige bivirkninger.
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	Hæmoglobin- og thrombocyt-niveauer måles inden behandlingen startes op.  Hæmoglobin måles forud for hver dosering (ved de første fem injektioner) og indtil niveauerne er stabiliseret, herefter måles periodisk med henblik på at identificere behov for dosisjusteringer. Thrombocyt-niveauer måles periodisk med henblik på at identificere behov for dosisjusteringer.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	For at blive diagnosticeret med PAH foretages en række diagnostiske test. Disse er dog allerede indført i dansk klinisk praksis jf. ERS/ERC guidelines, og det er derfor ikke medtaget i modellen. Dog inkluderes i modellen de diagnostiske test der løbende foretages for at vurdere patienternes fire-risk-stratificering jf. ERS/ERC guidelines.
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	45 mg/ml 60 mg/ml 45+45 mg/ml 60+60 mg/ml (forventes ikke markedsført i DK)

## Sotatercepts virkningsmekanisme

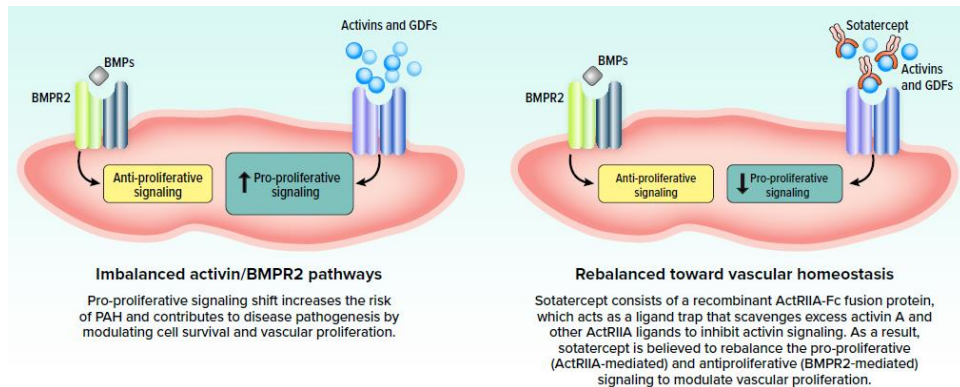
Sotatercept kan korrigere den dysfunktionelle Activin/BMP signalering i PAH. Herved repræsenterer sotatercept den første behandling, som retter sig direkte mod de fundamentale principper i den underliggende PAH patogenese. I modsætning til eksisterende PAH-behandlinger, der primært tilsigter at skabe vasodilaterende effekt, vil behandlingen med sotatercept fjerne en række vækst- og differentieringsfaktorer som bidrager til den proliferative signalering i PAH.

Sotatercept er en "first-in-class" activin signaleringsinhibitor (ASI) med et innovativt rekombinant design, hvor det ekstracellulære domæne af Activin IIA receptoren er koblet til det humane IgG (ActRII-Fc). Sotatercept binder derfor en række af de ligander, som signalerer gennem Activin IIA receptoren, herunder activin A, activin B, GDF8 og GDF11. Herved reduceres den PAH associerede "pro-proliferative" signalering gennem activin IIA receptoren og der genskabes balance mellem pro-proliferativ og anti-proliferativ signalering (Figur 6). Klinisk afspejles effekten af sotatercept ved signifikante forbedringer



i funktionelle og hæmodynamiske parametre, der har betydning for sygdommens progression og patienternes livskvalitet som demonstreret i STELLAR studiet.

**Figur 6: Sotatercept virkningsmekanisme.**



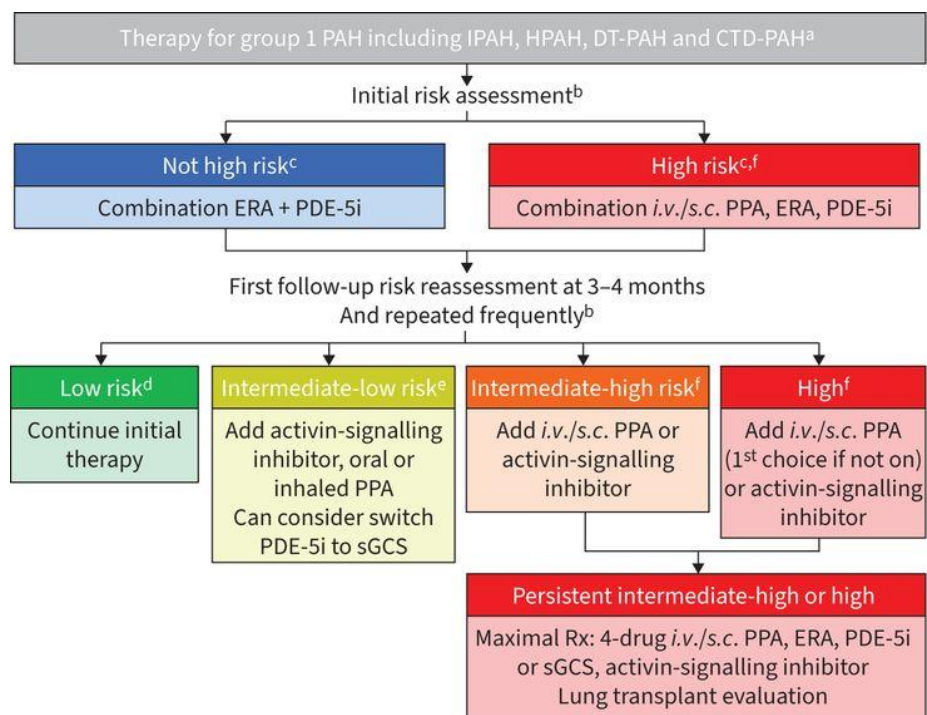
*Sotatercept vil som activin-signalerings-inhibitor (ASI) fjerne de vækst- og differentieringsfaktorer, der ligger til grund for den patologiske remodelering af de pulmonale arterier, der er karakteristisk for PAH. ActRIIA: activin receptor IIA; ActRIIA-FC: activin receptor IIA-FC fusion protein; BMPs: bone morphogenetic protein; BMPR2: bone morphogenetic protein receptor type 2; GDFs: growth differentiation factors.*

### 3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

Positioneringen af sotatercept til patienter, der efter fire-strata evalueringen, befinder sig i risikogrupperne "intermediate-Low", "intermediate-high" og "high" blev ligeledes præsenteret ved "7th World Symposium in PH" i juli 2024 [25]. Hermed har flere internationale eksperter nu fremlagt forslag til, hvordan sotatercept bør indgå i behandlingsalgoritmen, når denne opdateres i de forestående ESC/ERS guidelines, **Error! Reference source not found.** Figur 7. De anbefalinger, der blev fremlagt ved "7th World Symposium in PH", er netop publiceret som "Task Force" rapport i "European Respiratory Journal" [26]. Ifølge udtalelser fra vores danske PAH-specialister er de enige i, at sotatercept bør være en mulig tillægsbehandling til patienter, der ikke når behandlingsmålet "low-risk".



**Figur 7: Ny foreslået behandlingsalgoritme efter introduktionen af "activin signaling inhibitor" sotatercept. [26].**



Ny foreslået behandlingsalgoritme er udarbejdet af en international specialistgruppe og præsenteret ved "7th World Symposium in PH". Publiceret 29. august 2024 i "European Respiratory Journal". PAH: pulmonary arterial hypertension; IPAH: idiopathic PAH; HPAH: hereditary PAH; DT: drug and toxin; CTD: connective tissue disease; ERA: endothelin-1 receptor antagonist; PDE-5i: phosphodiesterase-5 inhibitor; i.v.: intravenous; s.c.: subcutaneous; PPA: prostacyclin pathway agent; sGCS: soluble guanylyl cyclase stimulator.

Sotatercept er, som nyt behandlingsprincip, ligeledes beskrevet af danske PAH-eksperter i "Ugeskriftet for læger" [27]. I artiklen fremhæves det, at behandlingen blokerer for den skadelige remodelering af lungekarrene og kan føre til genåbning af karrene. Yderligere udtaler overlæge Jørn Carlsen, at sotatercept er en tillægsbehandling til den eksisterende baggrundsbehandling [19].

Sotatercept erstatter således i udgangspunktet ikke et nuværende behandlingstilbud, men udgør et nyt behandlingstilbud i behandlingsalgoritmen efter fire-risk stratificeringen. 5,3 % af deltagerne koronar-arterie sygdom", 6,2 % havde diabetes, 18,6 % havde hypertension, 7,7 % var overvægtige og 4,3 % havde tidligere haft lunge-emboli [28])

#### Implementering af sotatercept i Danmark

Sotatercept er taget i brug på danske PAH-centre på baggrund af ansøgning om individuel ibrugtagning til off-label-populationen. De nuværende 3 danske patienter har alle haft



klinisk effekt, jf. de nedenfor anførte seponeringskriterier, som er defineret af behandlende kardiologer. Hertil skal det desuden nævnes, at hjemmeadministration af sotatercept allerede har vist sig succesfuld.

#### **Kandidater til sotatercept-behandling i Danmark**

MSD har været i dialog med de behandlende kardiologer, hvilket har udmøntet sig i: 1) en skærpet definition af de patienter, der vurderes af være kandidater til behandling med sotatercept og 2) udformning af seponeringskriterier.

De behandlende kardiologer vurderer, at det er vanskeligt med sikkerhed at udpege specifikke patient-subgrupper, som ikke eller med lav sandsynlighed vil have gavn af behandling med sotatercept. Dette understøttes af subgruppeanalyser fra både STELLAR-, ZENITH- og HYPERION-studierne.

Den **skærpede definition af patienterne**, der vurderes at være kandidater til behandling med sotatercept lyder således:

- **Incident patienter:** Hos incidentte PAH-patienter tiltænkes sotatercept til patienter, som er i optimal behandling med PDE5-i og ERA, men som ikke har opnået tilfredsstillende behandlingsrespons jf. ESC guidelines. Dvs. opnået lav risiko profil jf. 4-strata-modellen.
- **Prævalente patienter:** For prævalente patienter i 3-stofsbehandling med PDE5-i, ERA og prostacyclin-analoger kan sotatercept overvejes for at reducere omkostninger og morbiditet forbundet med parenteral prostacyclin-behandling samt forsøg på komplet seponering af parenteral prostacyclin, jf. national erfaring med reduktion af dosis af parenteral prostacyclin sammenholdt med data fra Tyskland (Olsson et al 2025 [29]).

Som nævnt har behandlende kardiologer desuden udformet **seponeringskriterier**, der følger nedenfor.

Ud over uacceptable bivirkninger eller hvis patienten ikke ønsker behandlingen, så bør behandlingen stoppe ved manglende klinisk effekt.

Klinisk effekt defineres ud fra opnåelse af to eller flere af følgende parametre, som er taget fra de sekundære endepunkter i STELLAR [28]:

- Fald i NT-proBNP på mere end 30 % eller <300 ng/l
- Forbedring i WHO-funktionsklasse  $\geq 1$  klasse eller vedholdende klasse II.
- Øget 6-minutters gangdistance  $\geq 30$  meter

### **3.5 Valg af komparator(er)**

Som beskrevet ovenfor er sotatercept et tillæg til den baggrundsbehandling, som PAH-patienter er i efter fire-risk-stratificeringen. I dansk klinisk praksis er den aktuelle standardbehandling forskellige kombinationer af baggrundsterapi baseret på patientens helbredssituation. I ansøgningen har vi derfor valgt, at komparator er placebo plus nuværende standardbehandling i form af baggrundsterapi (BGT).

Da komparator er baggrundsterapi, er oversigten over komparatoren ikke udfyldt.



### Oversigt over komparator

Generisk navn

ATC-kode

Virkningsmekanisme

Administrationsform

Dosering

Dosering i den  
sundhedsøkonomiske model  
(herunder relativ  
dosisintensitet)

Bør lægemidlet administreres  
sammen med anden medicin?

Behandlingsvarighed/-kriterier  
for behandlingsophør

Behov for diagnostik eller  
andre test (f.eks. *companion  
diagnostic*)

Pakningsstørrelse(r)

#### 3.5.1 Adressering af mulige komparatorer for patienter i 2-stofsbehandling

Medicinerådet anførte i vurderingsrapporten til den oprindelige vurdering af sotatercept, at man anså prostanoid-behandling som en mulig relevant komparator for patienter i 2-stofs-behandling. Dette blev imødekommet med beskrivende sammenligninger med effektmål for selexipag og treprostiniil samt såkaldte "within trial" analyser baseret på data fra STELLAR populationen.

Der foreligger nu desuden en "Indirect Trial Comparison" (ITC) hvor resultater for sotatercept i STELLAR og ZENITH-studiet sammenlignes med resultater for selexipag i GRIPHON- og TRACE-studiet, som præsenteres i afsnit 7 vedrørende komparator.

### 3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

Da komparatoren er baggrundbehandling (placebo), er denne som gruppe ikke tidligere blevet vurderet af Medicinerådet. Ligeledes er dette afsnit ikke relevant.



## 3.7 Relevante effektmål

### 3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

Det pivotale fase 3 studie af sotatercept (STELLAR studiet) var positivt på 8 ud af 9 endepunkter, der afdækker alt fra deltagernes træningskapacitet, symptombyrde, sygdomsprogression, livskvalitet samt evnen til at opnå klinisk forbedring af hæmodynamiske parametre, hjertefunktion og risiko for mortalitet.

Som det fremgår i risiko-stratificeringen, bør flere parametre altid medtages for at vurdere PAH patienternes tilstand og mortalitetsrisiko. Denne multiparameter tilgang mener vi er afgørende at fremhæve i forhold til studiets effektmål. Endepunkter, der fremstår som enkelte parametre (eksempelvis NT-proBNP), kan ikke anses som tilstrækkelig repræsentative for patientens tilstand, og deraf er det vigtigt at inddrage kompositte effektmål eller vurdere effektmålene samlet set. På den baggrund medtager vi i ansøgningen flere kompositte effektmål, der har til formål at give et mere solidt og helhedsorienteret billede af patientens helbredsstatus i forhold til interventionen.

I ansøgningen anvender vi de endepunkter, som er oplyst i tabel 3, og vi uddyber efterfølgende i valideringen, hvorfor disse er meningsfulde og patientrelevante effektparametre. I vores beskrivelse af effektmålene foretager vi yderligere en gruppering af endepunkterne for at skabe en struktur, hvormed endepunkterne samlet set afdækker forskellige aspekter af sygdommen PAH og for at afrapporteringen på effekten sker på den mest kvalificerede og helhedsorienterede måde. Grupperingen ser således ud:

1. **Patientens træningskapacitet og symptombyrde**, herunder
  - 6MWD
  - WHO-FC
2. **Kliniske hændelser relateret til progression og forværring af sygdom**, herunder
  - TTCW
3. **Patientens mortalitetsrisiko baseret på multiparameter tilgang**, herunder
  - MCI
  - French Risk Score
4. **Patientens hjertefunktion og hæmodynamiske forbedringer**, herunder
  - NT-proBNP
  - PVR

Den sundhedsøkonomiske del af ansøgningen baserer sig på tre endepunkter, herunder: WHO-FC, 6MWD og NT-proBNP, da disse anvendes til at risiko-stratificere patienterne i forhold til et års mortalitetsrisiko.



Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
<b>6 minutters gang distance (6MWD)</b>  Inkluderet studie 1	Uge 24	Forskellen (antal meter) i 6 minutters gang distance fra baseline til 24 uger	Fysisk gang distance i løbet af 6 minutter (fladt terræn)
<b>Tiden indtil klinisk forværring eller død (TTCW)</b>  Inkluderet studie 1	Data cut-off  (72 uger)	Tidsintervallet der går fra baseline indtil patienterne oplever én af følgende events; 1) Forværring af 6MWD $\geq 15\%$ , 2) Forværring af WHO funktionsklasse, 3) Behov for transplantation eller atrial septostomi, 4) Mortalitet, 5) PAH-relateret indlæggelse ( $\geq 24$ timer), 6) Behov for behandlings eskalering	Klinisk forværring eller død registreres af studie-ansvarligt personale
<b>Multi Component Improvement (MCI)</b>  Inkluderet studie 1	Uge 24	Antal patienter som opnår alle af tre parametre; 1) forbedring fra baseline i 6MWD $\geq 30$ meter, 2) forbedring i WHO funktionsklasse fra III til II/I eller fra II til I og 3) forbedring i NT-proBNP $\geq 30$ %.	6MWD: Fysisk gang distance i løbet af 6 minutter  WHO funktionsklasse: Klassificering af patienten i forhold til hvor svært belastet patienten er af sygdommen i dagligdagens aktiviteter. Foretages af studie-ansvarligt personale.  NT-proBNP: Biomarkør som måles i serum.
<b>WHO-FC</b>  Inkluderet studie 1	Uge 24	Antal patienter som forbedrer deres WHO funktionsklasse, dvs. skifter fra funktionsklasse III til II/I, eller fra II til I.	Klassificeringen af patienter i WHO funktionsklasse foretages af studie-ansvarligt personale.
<b>French Risk Score</b>  Inkluderet studie 1	Uge 24	Andelen af deltagerne der opnår "low-risk" status defineret ved alle af tre;  1) 6MWD > 440 meter,  2) WHO FC I eller II  3) NT-proBNP < 300 ng/L	Risk-stratificeringen sker under studiebesøg og registreres af studie-ansvarligt personale



Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
<b>NT-proBNP</b> Inkluderet i studie 1	Uge 24	Forskellen i niveauet af natriuretiske peptider som er biomarkør for hjerteinsufficiens (pg/ml)	Måles i plasma
<b>PVR</b> Inkluderet studie 1	Uge 24	Forskellen i Pulmonal vaskulær resistens (Lungekarmodstanden) angivet i $\text{dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$	Beregnet ud fra de hæmodynamiske mål (mPAP og PAWP) der opnås på baggrund af højresidig hjertekaterisering

\* Tidspunkt for dataindsamling anvendt i analyse (opfølgningstid for *time-to-event* effektmål)

## Validiteten af effektmål

### 1. Patientens træningskapacitet og symptombyrde

PAH-patientens begrænsning i forhold til træningskapacitet og symptombyrde afspejles i effektmålene 6MWD og WHO-FC. 6MWD er et anerkendt endepunkt indenfor PAH-området og udgør det primære endepunkt i STELLAR-studiet. 6MWD betragtes som "golden standard" i monitoreringen af PAH og anvendes i litteraturen, i klinikken og i myndighedernes vurdering af effekten af nye lægemidler.

#### *6 minutters gang distance (6MWD)*

6MWD er et almindeligt anvendt effektmål, der afspejler PAH patienters trænings- og funktionskapacitet. 6MWD opnås ved en non-invasiv test, der i sin enkelthed går ud på at afdække, hvor mange meter patienten kan gå i løbet af et tidsrum på 6 minutter (på fladt terræn). Da trænings- og funktionskapacitet er stærkt begrænset hos PAH-patienter, er 6MWD et vigtigt mål for at forstå patienternes fysiske form og i hvilken grad de er belastet af sygdommen. I dansk klinisk praksis benytter man 6MWD i forbindelse med diagnostisk udredning samt til at overvåge patienternes fremgang og behandlingseffektivitet [30, 31]. 6MWD er en vigtig parameter i risiko-stratificering for mortalitet. I ESC/ERS guidelines fra 2022, er cut-off distancen >400m for low-risk, 165 to 400m for intermediate-risk, og <165m for high-risk patients.

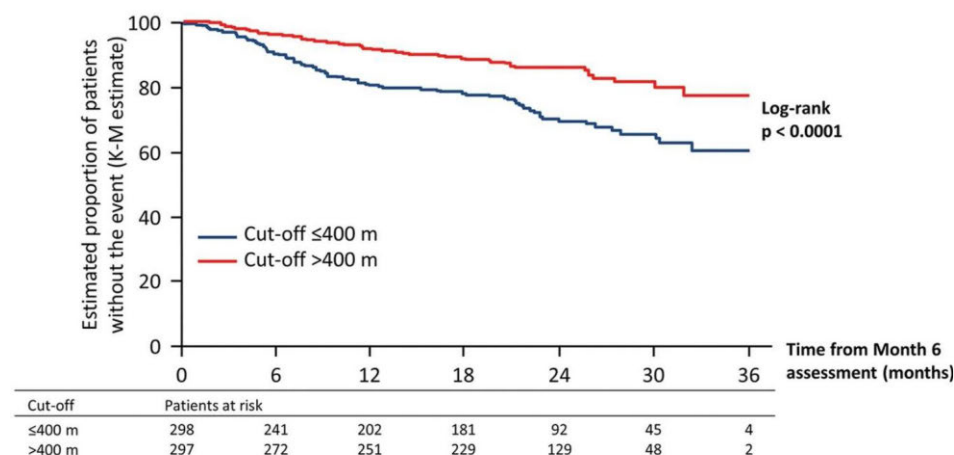
Ændringer i 6MWD har historisk set været anvendt som primært endepunkt RCTs og er heraf et velaccepteret endepunkt for patienter, sundhedspersonale såvel som myndigheder (FDA og EMA). På baggrund af flere studier har man etableret en tærskelværdi på 33 m, der anses som den minimale forskel i 6MWD, der skal opnås hos PAH patienten for, at effekten af en behandling kan kvalificeres som værende klinisk meningsfuld [31-33].

Patienternes evne til at forbedre sig på 6MWD har vist sig at have betydning for PAH relateret død eller indlæggelse. I SERAPHIN studiet (med 742 PAH patienter) fandt man en signifikant højere risiko for PAH relateret død eller indlæggelse hos patienter, der ikke



opnående 6MWD på of  $\leq 400$  m efter en opfølgningstid på 6 måneder, i sammenligning med patienter, der nåede 6MWD på  $> 400$  m (hazard ratio: 0.48; 95% CI:0.33–0.69) (Figur 8) [32, 34].

**Figur 8: Kaplan-Meier association mellem 6MWD og forekomst af PAH relaterede hændelser**



6MWD: 6-minute walk distance; K-M: Kaplan-Meier; m: meters; PAH: pulmonary arterial hypertension. [34]

#### WHO funktionsklasse (WHO-FC)

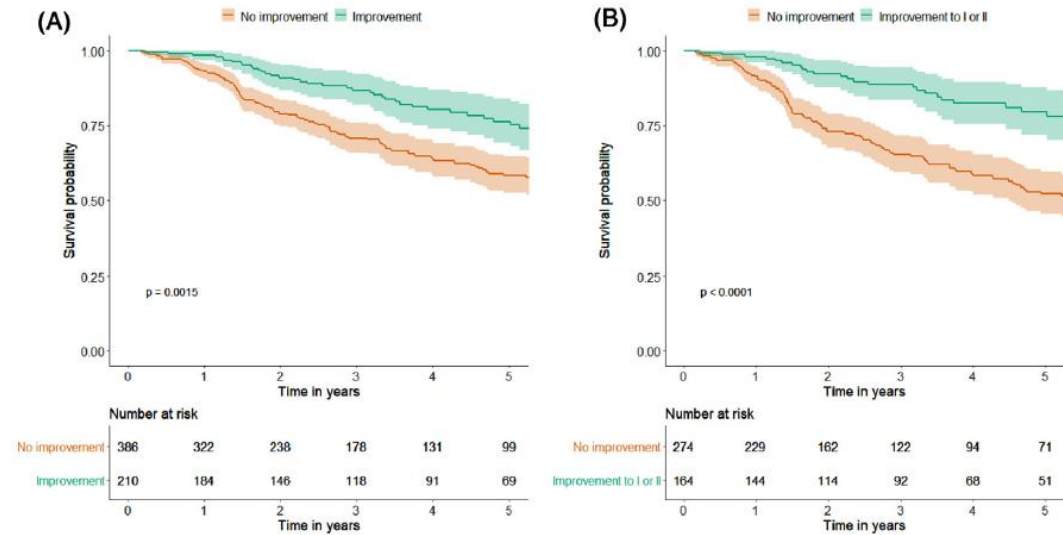
WHO-FC (I, II, III og IV) repræsenterer et klinisk valideret system, der benyttes til at gruppere patienter efter, hvordan sygdommen begrænser dem i dagligdagens aktiviteter. Se tabel I for udspecificering. Funktionsklassen benyttes rutinemæssigt i klinisk praksis for at vurdere sygdommens sværhedsgrad og indgår både i tre- og fire-risiko stratificering, som anbefalet af ERS panelet [5]. Patientens funktionsklasse er en stærk indikator for sygdommens sværhedsgrad, da forværring i funktionsklasse (dvs. progredierende funktionsklasse) drives af øget belastning i forhold til kardiopulmonale og kardiovaskulære symptomer, fysisk funktion samt kognitiv/emotionel status.

Ikke overraskende, er patientens funktionsklasse også knyttet til livskvalitet. På baggrund af spørgeskemaundersøgelser af patienternes livskvalitet, foretaget i forbindelse med kliniske studier (fire RCTs; GRIPHON, SERAPHIN, COMPASS-2 og EARLY), har man fundet sammenhæng mellem høj funktionsklasse og lav score for livskvalitet [17].

I 2022 ESC/ERS guidelines fremhæver man, at patientens funktionsklasse er en af de bedste prædiktorer for overlevelse, både ved diagnostidspunktet samt ved opfølgende konsultationer, mens forværring i funktionsklasse indikerer sygdomsprogression [5]. I COMPERA analysen havde de patienter, der opnåede forbedring i funktionsklasse en signifikant forbedret fem årsoverlevelse i sammenligning med patienter, der ikke opnåede forbedring i funktionsklasse ( $P=0,0015$ ) (Figur 9A). Hertil fandt man også, at patienter i WHO FC klasse III, der kunne forbedre deres FC klasse til I eller II, havde en signifikant forbedret overlevelse i forhold til patienter med uændret funktionsklasse ( $P=0,0001$ ) (Figur 9B) [35].



**Figur 9: Kaplan-Meier overlevelses estimater blandt patienter der opnåede forbedringer i (A) WHO funktionsklasse fra baseline til første konsultation (median: 4.1 måneder) og (B) flyttede WHO funktionsklasse fra III til I/II [35].**



Source: Hoepfer et al., 2022. FC: functional class; WHO: World Health Organization

## 2. Kliniske hændelser relateret til progression og forværring af sygdom

Effekt målet "tiden til klinisk forværring eller død" (TTCW) udgør et komposit mål, som indeholder seks målpunkter til at vurdere patientens liv med sygdommen i forhold til forekomst af kliniske hændelser, som opstår på baggrund af sygdomsforværring. For at vurdere patientens sygdomsforværring ser man på forekomsten af hændelser som transplantation, død, indlæggelse eller eskalering i behandling. Dette endepunkt har derfor til formål at afspejle interventionens indvirkning på patientens liv med sygdommen i relation til sygdomsprogression.

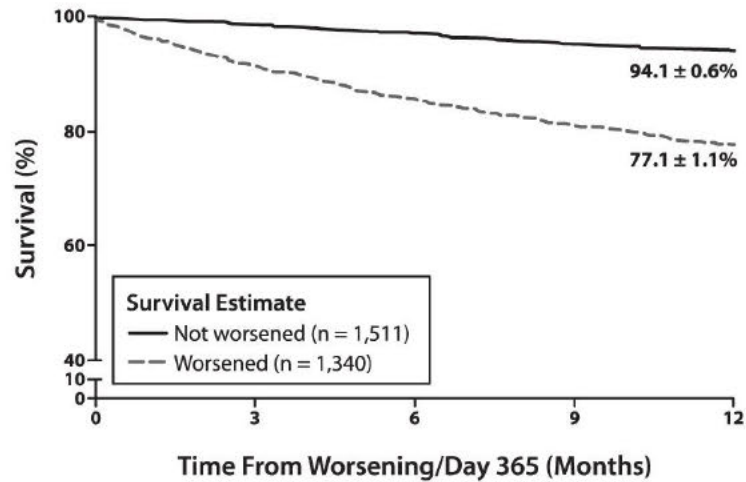
### Tiden til klinisk forværring eller død (TTCW)

Effekt målet "time to clinical worsening" (TTCW) angiver det tidsinterval, der går fra baseline indtil patienten oplever klinisk forværring i tilstanden eller dødsfald. TTCW er som endepunkt designet til at afspejle en interventions indvirkning på sygdomsprogression, på behovet for klinisk assistance samt på overlevelsesmuligheden. Hvis patienterne kan undgå klinisk forværring, har man vist en tydelig differentiering i den etårige overlevelses prognose [36, 37] (se Figur 10)



Figur 10: 1-års overlevelse hos patienter med eller uden tidligere klinisk forværring [36].

A



No. at risk					
Not worsened	1,511	1,488	1,453	1,396	1,430
Worsened	1,340	1,220	1,139	1,073	1,023

TTCW har i stigende grad været anvendt som effektmål i kliniske studier, dog med lidt variationer i definitionerne [37]. For deltagerne i STELLAR-studiet har man benyttet følgende parametre til at afspejle sygdomsprogressionen; forværring af 6MWD, forværring af WHO funktionsklasse, behov for transplantation eller atrial septostomi, mortalitet, PAH-relateret indlæggelse og behov for behandlings eskalering (tabel II).

Tabel II: Parametre som indgår i klinisk forværring (TTCW) og relevans

Parametre i klinisk forværring	Klinisk relevans
Forværring af 6MWD	Forværring af patientens træningskapacitet
Forværring af WHO funktionsklasse	Forværring i sygdom- og symptombyrde
Behov for transplantation eller atrial septostomi	Forværring af sygdom i sådan grad at patienten skal indstilles til transplantation eller atrial septostomi
Mortalitet	Patienten dør
PAH-relateret hospitalsindlæggelse	PAH sygdomsprogressionen forværres og kræver hospitals indlæggelse
Behov for behandlings eskalering	Patienten har kritisk (livreddende) behov for eskalering af behandling eller $\geq 10\%$ opjustering af dosis for prostacyclin behandling



### **Validering af parametre der indgår i TTCW;**

**6MWD:** Se ovenstående afsnit for klinisk relevans og validering af effektmålet.

**WHO FC:** Se nedenstående afsnit for klinisk relevans og validering af effektmålet.

**Transplantation/atrial septostomi:** At gennemgå en lungetransplantation eller atrial septostomy er forbundet med betydelige perioperative morbiditet og mortalitets risici, og det er derfor ikke en let beslutning at indstille patienter til denne foranstaltning. På den baggrund, indstilles patienter kun til lungetransplantation i de tilfælde, hvor sygdommen er yderst fremskreden og hvor patientens respons på medicinsk behandling er utilstrækkelig [38]. Behov for lungetransplantation udgør herved et relevant og kritisk trin i den terapeutiske tilgang til PAH både i Danmark og internationalt [5, 18].

**Hospitalsindlæggelse:** PAH-relateret hospitalsindlæggelse indgår som parameter i klinisk forværring da det afspejler sygdomsprogression, herunder at patientens symptomer ikke længere er velkontrolleret af den iværksatte behandling. Omvendt betyder det også, at patienter, der er stabiliseret af behandling, ofte undgår indlæggelser. PAH relaterede hospitaliseringer har vist sig at have prognostisk værdi i forhold til mortalitet idet man har fundet højere mortalitetsrisiko hos patienter med PAH-relaterede hospitalsindlæggelser i forhold til dem, der ikke havde behov for indlæggelse (HR: 6.55, 95% CI: 4.02–10.67) [36, 37].

**Behandlingseskalering:** Behov for eskalering i behandlingen knytter sig direkte til sygdommens progression.

### **3. Patientens mortalitetsrisiko baseret på multiparameter tilgang, herunder**

- MCI
- French Risk Score

Fælles for de to endepunkter er, at de har til formål at beskrive patientens sygdomsforbedring. Det kompositte effektmål "MCI" fortæller om patientens egentlige kliniske forbedring i respons til interventionen mens French risk score er et mål for, hvor mange patienter der med interventionen kan opnå lavere mortalitetsrisiko. De to effektmål afspejler på forskellig vis om patienterne kan forbedre deres mortalitetsrisiko.

#### *Multi Component Improvement (MCI)*

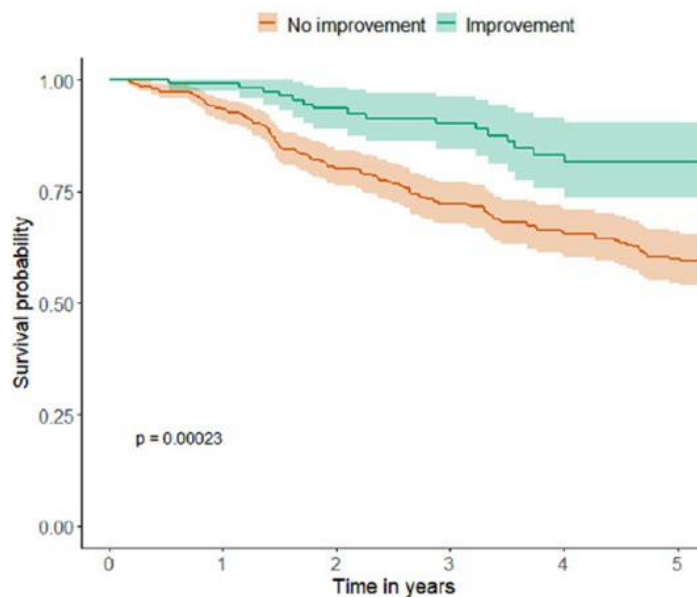
Flere kliniske parametre skal indgå for at vurdere om en patient reelt set er i klinisk forbedring og opnår et behandlingsrespons. Derfor anvendes MCI som et komposit endepunkt, der tager højde for udsving i enkelte parametre og giver et mere samlet billede af patienten. I MCI indgår: 6MWD, WHO funktionsklasse og NT-proBNP, der ifølge 2022 ESC/ERS guidelines er de stærkeste prognostiske prædiktorer i PAH [5]. For at møde endepunktet MCI kræver det, at et defineret sæt af forbedringer opnås i alle parametre,



herunder forbedring fra baseline i 6MWD  $\geq$  30 meter, forbedring i WHO funktionsklasse fra III til II/I eller fra II til I og et fald i NT-proBNP niveauer  $\geq$  30 %.

Studier på baggrund af COMPERA registeret har desuden demonstreret, hvordan forbedringer i MCI korrelerer positivt med overlevelsessandsynlighed og indlæggelser. Studiet viste, at femårsoverlevelsen for de patienter, der møder MCI endepunktet (24.1%) signifikant differentierer sig fra de patienter, der ikke når det ( $p=0.00023$ ) (Figur 11)[39].

**Figur 11: Kaplan-Meier overlevelsesdata for patienter der opnår forbedringer i MCI fra baseline til follow-up**



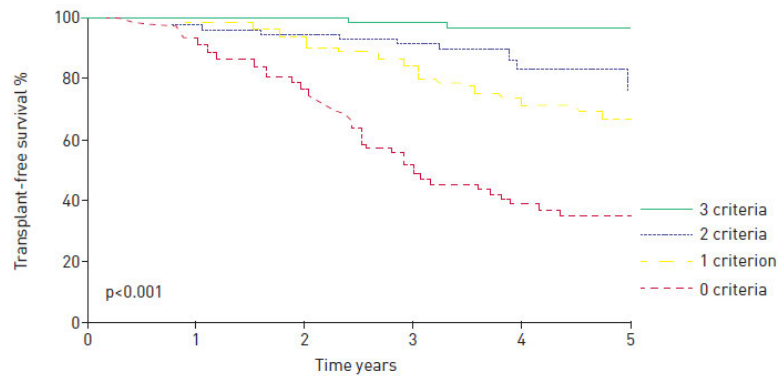
Overlevelse afhængig af MCI ( $n=556$ , tid til follow-up: median 4.1 måneder [SD: 3.4–5.5]). MCI: multi-component improvement; SD: standard deviation.

#### French risk score

Effekt målet "French risk score" afspejler patientens evne til at opnå lav mortalitetsrisiko i respons til interventionen. Til forskel fra MCI, der afspejler om patienten overordnet set opnår klinisk forbedring, fortæller French Risk Score hvor stor en andel af patienterne, der formår at opnå lav mortalitetsrisiko. Stratificering i henhold til "French Risk Score" algoritmen optræder med samme definitive parametre som indgår i fire-risk-strata algoritmen. At opnå "low French Risk Score" kan sidestilles med at opnå "low-risk" stratificering, og det sker når patienten møder alle af tre parametre; 6MWD  $>$  440 m, WHO-FC I eller II og NT-proBNP  $<$  300 ng/L. Hermed opnår patienten en lav-risiko status som er behandlingsmålet i henhold til 2022 ESC/ERS guidelines. Man har på baggrund af COMPERA registeret undersøgt forløbet for 1017 PAH patienter, og fundet en signifikant forbedret femårs overlevelse for de patienter, der kunne opnå lav-risiko kriterierne i French Risk Score vurderet fra diagnose til første evaluering (median 4,4 måneder [SD: 3,6–6,4]) (Figur 12).



**Figur 12: Transplant-free survival by number of achieved low-risk criteria**



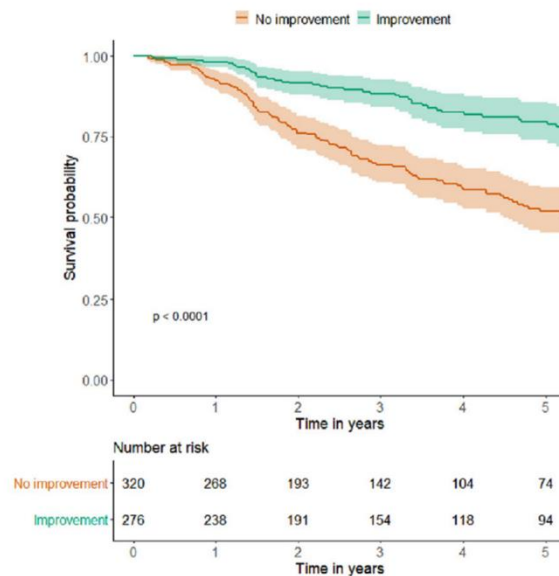
Patients at risk n	0	1	2	3	4	5
3 criteria	115	97	81	63	38	26
2 criteria	145	116	95	72	36	21
1 criterion	175	136	101	62	38	24
0 criteria	168	117	76	39	23	11

*Transplantationsfri overlevelse ved opnåelse af **low-risk** (WHO FC I-II, 6MWD >440m, NT-proBNP <300ng/mL-1). FC: functional class; m: meter; mL: milliliters; ng: nanogram; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO: World Health. Kilde: Boucly et al., 2017 [40]*

For patienter, der forbedrer deres risikoprofil, er femårsoverlevelsen signifikant forbedret i forhold til patienter, der ikke forbedrer deres risikoprofil ( $p < 0,0001$ ) (Figur 13) [35]. Analyser på baggrund af COMPERA har tilmed vist, at forbedring i French Risk Score nøjagtigt kan forudsige langtidsoverlevelse ( $p = 0,0126$ ) samt overlevelse uden klinisk forværring ( $p = 0,0001$ ).



**Figur 13: Kaplan-Meier survival estimates in patients with improvement in French Risk Score from baseline to first follow-up (n=596, time to follow-up: median 4.1 months)**



At opnå en lav "French Risk Score" (eller low-risk stratificering i henhold til fire-risk-strata) er derfor yderst afgørende for patientens overlevelsesmuligheder og derfor også fundamentet for anbefalingerne i de seneste ESC/ERS guidelines [5].

#### 4. Patientens hjertefunktion og hæmodynamiske forbedringer, herunder

- NT-proBNP
- PVR

Som konsekvens af remodelleringen af de pulmonale arterier, stiger den pulmonale karmodstand (PVR) og over tid kan dette medføre højresidigt hjertesvigt. Det er derfor vigtigt at forholde sig til, hvordan hjertefunktionen er påvirket ved ekkokardiografiske undersøgelser og måling af NT-proBNP, som er biomarkør for belastningen af hjertet. Ligeledes bør man følge PVR som mål for sværhedsgraden af sygdommen.

##### *NT-proBNP*

NT-proBNP er en klinisk relevant biomarkør for belastningen af hjertet og dysfunktion af højre ventrikel. Selve niveauet af NT-proBNP ved baseline har vist sig at have stor prognostisk værdi [41, 42]. Dette blev undersøgt ved post-hoc analyse af data fra GRIPHON studiet (baseret på 574 PAH patienter) der viste, at risikoen for en morbiditet eller mortalitets event var henholdsvis 90 % og 56 % lavere hos patienter med lave eller medium niveauer af NT-proBNP i sammenligning med patienter, der havde høje NT-proBNP niveauer [41]. Yderligere indgår NT-proBNP også i risiko-stratificeringen ved diagnose og opfølgning.



### *Pulmonal vaskulær resistens (PVR)*

Den pulmonale vaskulære resistens (PVR) repræsenterer lungekarmodstanden, og er et anvendt hæmodynamisk mål for sværhedsgraden af PAH. Det beregnes på baggrund af de værdier der opnås ved højresidig hjertekaterisering, herunder "mean Pulmonary arterial pressure" (mPAP) og "Pulmonary arterial wedge pressure" (PAWP). Den patofysiologiske re-modellering og fortykkelse af karvæggen, der er karakteristisk for PAH vil forårsage øget karmodstand og stigning i PVR. Derfor repræsenterer PVR et vigtigt mål for sygdommens sværhedsgrad og risikoen for død. I ESC/ERS Guidelines er  $PVR > 2$  Wood units et diagnostisk kriterie for PAH (præ-kapillær PH) [5].

Nedbringelse af PVR er et kritisk mål i behandlingen af PAH patienter. Retrospektive studier har vist, at korrelation mellem terapeutisk nedbringelse af PVR og patientens mulighed for at opnå "low-risk" status (fra start til opfølgning efter 6 måneder) [43].

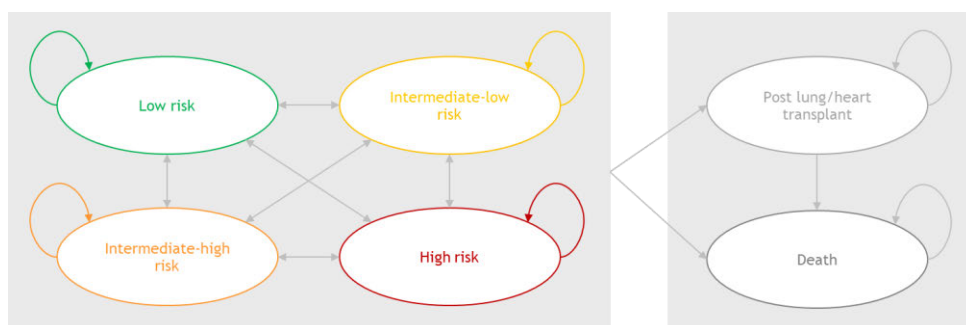
## 4. Sundhedsøkonomisk analyse

### 4.1 Modelstruktur

En Markov model blev udviklet til at simulere sygdomsforløbet for PAH-patienter og estimere de tilknyttede kliniske hændelser og omkostninger afhængigt af forekomsten af risikostatus, lunge/hjertetransplantation og død.

Mere specifikt består modellen af seks helbredstilstande: lav risiko, mellem-lav risiko, mellem-høj risiko, høj risiko, post lunge/hjertetransplantation og død (se Figur 14). Disse helbredstilstande blev defineret i overensstemmelse med fire-strata risikovurdering for PAH, som er blevet valideret af flere PAH-registre og anbefalet i 2022 European Society of Cardiology (ESC) og European Respiratory Society (ERS) behandlingsretningslinjer for PAH. Denne omfattende stratificeringstilgang bruges til vurdering af PAH-sværhedsgrad og -progression og vurderer PAH-relaterede prognostiske indikatorer som WHO-FC-klasser, 6MWD og NT-proBNP til at klassificere patienter i de fire risiko strata: lav risiko, mellem-lav risiko, mellem-høj risiko og høj risiko.

**Figur 14: Oversigt over modellens sundhedstilstande**





Ved baseline befinder patienterne sig i risiko strata I-IV baseret på danske klinikers vurdering af patientfordelingen i Danmark. Gennem hver modelcyklus forbliver patienterne enten i deres nuværende helbredstilstand eller overgår til en af de andre risk strata, til post lunge/hjertetransplantation eller til død baseret på et sæt overgangssandsynligheder. Sygdomsspecifikke dødelighedsrater blev anvendt for hver helbredstilstand. Patienter klassificeret som høj risiko, på trods af brug af maksimal farmakoterapi, ville være berettiget til en lunge/hjertetransplantation. Risikoniveauerne for dødelighed, omkostninger og HRQoL var forskellige afhængigt af, hvilken helbredstilstand patienterne befinder sig i. Andelen af patienter i hver helbredstilstand under hver modelcyklus blev brugt til at beregne påløbne LY'er, QALY'er og omkostninger over modellens tidshorisont.

Modelcykluslængden var i overensstemmelse med planen for hospitalsbesøg i STELLAR-studiet. Den første modelcyklus strakte sig over tre uger (dvs. fra baseline til besøg 1 i STELLAR), den anden cyklus var ni uger (fra besøg 1 til besøg 2), og den tredje cyklus var 12 uger (fra besøg 2 til besøg 3). Alle cyklusser derefter blev sat til en længde på 12 uger. Cykluslængderne implementeret i modellen giver et passende detaljeringniveau til at fange ændringer i risikostatus og tilknyttede omkostninger. Derudover blev der anvendt 'half cycle correction'. Modellen er tilpasset til danske forhold. Modelresultater fra den globale model blev publiceret af McLaughlin i starten af 2024 [44].

Siden den oprindelige ansøgning, er der kommet data fra fase-3-studiet ZENITH [45], som belyser effekten af sotatercept for PAH-patienter med mere fremskreden sygdom og højere mortalitetsrisiko. Disse data er blevet indarbejdet i den sundhedsøkonomiske model, så den nu bygger på data fra både STELLAR- og ZENITH-studiet.

## 4.2 Modelkarakteristika

Modellens input er beskrevet i tabellen herunder.

**Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model**

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
Patientpopulation	Voksne PAH patienter i funktionsklasse II eller III. I modellen er disse patienter inddelt i fire-risk stratificeringen jf. ERS/ERC guidelines.	EMA label søgt til voksne PAH patienter i FC II og FC III.
Perspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Ifølge Medicinrådets metodevejledning [46]
Tidshorisont	Livstid (40 år)	Den valgte tidshorisont opfanger alle relevante helbredsmæssige effekter og omkostninger jf.



Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
		Medicinrådets metodevejledning [46]  Baseret på gennemsnitsalder ved diagnosticering (47,9 år).
Cykluslængde	Første cyklus er 3 uger, anden cyklus er 9 uger og dernæst vil cykluslængden være 12 uger.	I overensstemmelse med behandlingscyklussens længde dvs. baseline til første besøg (3 uger), første besøg til andet besøg (9 uger), 2.-3- besøg (12 uger). Dernæst vil cykluslængden forblive 12 uger.
<i>Half-cycle correction</i>	Ja	For at tage højde for, at events og transitioner kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt i en cyklus, er half-cycle correction medtaget.
Diskonteringsrente	3,5 %	Medicinrådets metodevejledning [46]  Finansministeriet [47]
Intervention	Sotatercept	Følger STELLAR- og ZENITH-studiet.
Komparator(er)	Baggrundsterapi	Da Sotatercept er en tillægsbehandling til nuværende standardbehandling, er komparatoren i den sundhedsøkonomiske model som i STELLAR og ZENITH dvs. baggrundsterapi.
Effekt mål	6MWD, WHO FC klasse og NT-proBNP	Se afsnit 3.7

## 5. Oversigt over litteratur

### 5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

Den kliniske vurdering baserer sig på data fra hhv. interventionsarmen og kontrolarmen fra STELLAR-studiet [28], ZENITH-studiet [45], HYPERION-studiet [48] og SOTERIA-studiet, hvor der fra sidstnævnte foreligger en ny interim-analyse. For den kliniske vurdering



refererer vi endvidere til et nyere studie, der rapporterer mulighederne for at seponere prostacyclin-behandling hos sotatercept-patienter, der nedbringes i "low-risk" [29] samt et nyt "real-world evidence" studie der i retrospektivt design etablerer effekten af sotatercept i en matchende patient population [49].



Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Hooper et al. Phase 3 trial of Sotatercept for Treatment of pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2023;388:1478-90.DOI: 10.1056/NEJMoa2213558 [28]	STELLAR	NCT04576988	Start: 25/01/21 Afslutning: 06/12/22 Data cut-off: 28/08/22	Sotatercept + BGT vs. BGT alene til voksne PAH patienter WHO-FC II og III
McLaughlin VV et al. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the first year of diagnosis PMID: 41025556 DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa2508170">10.1056/NEJMoa2508170</a> [48]	HYPERION	NCT04811092	Fremtidige data cut-offs: Studiet er afsluttet. Start: 18/03/2022 Slut: 03/04/2025	Sotatercept + BGT vs. BGT alene til voksne PAH-patienter WHO-FC II og III, som var startet i sotatercept-behandling inden for et år fra diagnosetidspunkt



Reference (Full citation inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Humbert et al. 2025 Sotatercept in patients with Pulmonary Arterial Hypertension at high risk for death PMID: 40167274  DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415160">10.1056/NEJMoa2415160</a>  [45]	ZENITH	NCT04896008	Start: 01/12/21  Afslutning: 18/02/25	Sotatercept + BGT vs. BGT alene til voksne PAH-patienter WHO-FC III og IV (high risk patienter)
ClinicalTrials.gov.  A Long-term Follow-up Study of Sotatercept for PAH Treatment (MK-7962-004/A011-12) (SOTERIA). Available at: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796337">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796337</a>	SOTERIA	NCT04796337	Start: 12/05/21  Afslutning: 30/11/27  Data cut-off: 15/08/24  Fremtidige data cut-offs: 30/09/27	Anvendt i ansøgningen til at verificere langtidseffekt og sikkerhed.



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut- off og forventede data cut-offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Durability of sotatercept in pulmonary hypertension: Insights from extended real-world follow-up.  Naeem et al. 2026. International journal of Cardiology  Ref: [49]	Retrospektivt studie	N/A	N/A	Overlevelse

\* Hvis der er flere publikationer ifm. med et studie, skal alle anvendte publikationer inkluderes.

## 5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitetsdata stammer udelukkende fra STELLAR og ZENITH studierne i form af EQ-5D-5L måling, og vi har derfor ikke foretaget en systematisk litteratursøgning.



**Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10)**

Reference (Fuld citation inkl. referencenummer)	Helbredsstadie/fald i nytteværdi (disutility)	Henvisning til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Hooper et al. Phase 3 trial of Sotatercept for Treatment of pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2023;388:1478-90.DOI: 10.1056/NEJMoa2213558	For hver arm i STELLAR studiet er EQ-5D gennemsnitsværdier estimeret for hvert risiko-stratificering.	Afsnit 10: Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet.
Humbert et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. N Engl J Med 2025. 10.1056/NEJMoa2415160	For hver arm i ZENITH studiet er EQ-5D gennemsnitsværdier estimeret for hvert risiko-stratificering.	Afsnit 10: Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet.

### 5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

I tabellen herunder ses den litteratur, der er anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model.


**Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model**

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Hooper et al. Phase 3 trial of Sotatercept for Treatment of pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2023;388:1478-90.DOI: 10.1056/NEJMoa2213558 [28]	Baselinekarakteristika Transitionssandsynligheder Risiko stratificering baseret på endepunkterne 6MWD, NT-proBNP, & WHO FC-klasser. Livskvalitetsdata baseret på EQ-5D-5L	De kliniske studier i form STELLAR og ZENITH	Afsnit 6.1.3: Sammenlignelighed af studiepopulation med danske patienter, der er egnede til behandling, tabel 10 Afsnit 8.1.2: Beregning af transitionssandsynligheder, tabel 13 Afsnit 3.3: Nuværende behandlingstilbud



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Humbert et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. <i>N Engl J Med</i> 2025.  10.1056/NEJMoa2415160  [45]			Afsnit 10: Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet.
Rosenkranz et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2023;42:102–114 [50]	Risikospecifik dødelighed	Systematisk litteratursøgning	Afsnit 8.1.1: Ekstrapolering af effektdata, tabel 12
Bernstein EJ, Bathon JM, Lederer DJ. Survival of adults with systemic autoimmune rheumatic diseases and pulmonary arterial hypertension after lung transplantation. <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> . 2018;57(5):831-834. doi: <a href="http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex527">http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex527</a> [51]	Dødelighedssandsynlighed per cyklus (12. uge) post hjerte-lunge transplantation	Systematisk litteratursøgning	Afsnit 8.1.2: Beregning af transitionssandsynligheder tabel 13
COMPERA registret	Risikospecifik sandsynlighed for hjerte-lunge transplantation  Risikospecifik sandsynlighed for PAH hospitalisering	Upubliceret data fra COMPERA-registret	Afsnit 8.1.2: Beregning af transitionssandsynligheder tabel 13



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
	Baseline risikostratificeringsfordeling Vurdering af antallet af årlige hospitalsbesøg samt tidsforbrug ved hver enkel undersøgelse	Danske kliniske eksperter	Afsnit 3.2: Patientpopulation Afsnit 11.4: Omkostninger til sygdomshåndtering, tabel 28 Afsnit 11.7: Patientomkostninger, tabel 31
Vallerie McLaughlin og Marius M. Hoepfer	Ekstern validering af ekstrapoleringskurverne for dødelighed	Kliniske PAH-eksperter	Afsnit 8: Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse og Appendix D



## 6. Effekt

### 6.1 Effekt af sotatercept sammenlignet med placebo til PAH-patienter i baggrundsterapi

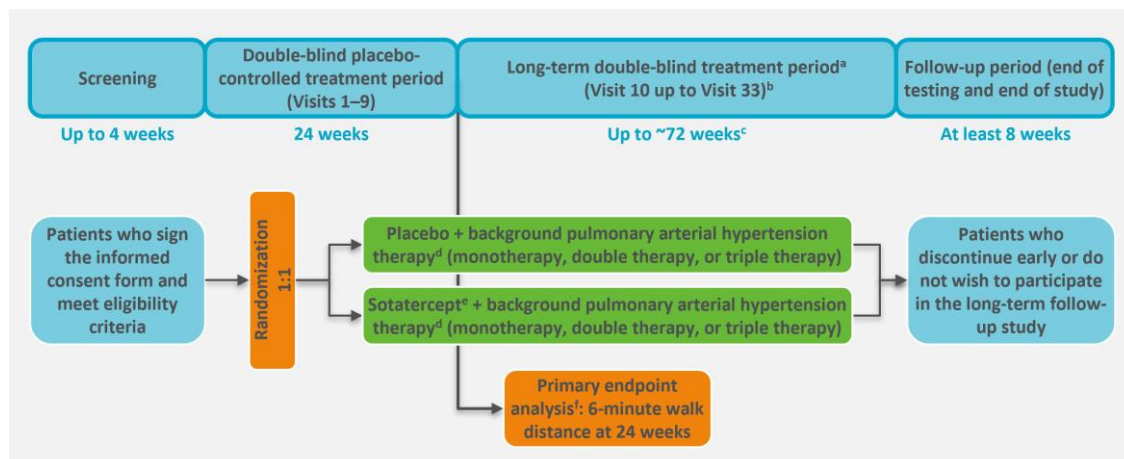
#### 6.1.1 Relevante studier for sotatercept – STELLAR (pivotal), ZENITH, HYPERION og SOTERIA

##### STELLAR

STELLAR (ClinicalTrials.gov ID: NCT04576988) er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af sotatercept foretaget med deltagere, der har symptomatisk PAH og er i stabil behandling med BGT [28, 52]. Formålet med STELLAR-studiet var at evaluere effekten og sikkerheden af sotatercept som tillægsbehandling til nuværende BGT i sammenligning med placebo hos voksne med PAH i funktionsklasse II og III. Det primære endepunkt i STELLAR-studiet var ændringen fra baseline til 24 uger i 6MWD, som er et klinisk valideret værktøj og det mest almindeligt anvendte mål for træningskapacitet i PAH [30]. Studiet blev påbegyndt i januar 2021 og sidste deltager modtog sidste dosis i december 2022.

**Studiedesign:** STELLAR-studiet bestod af en screeningsperiode, en dobbeltblindet placebokontrolleret behandlingsperiode op til 72 ugers varighed samt en opfølgingsperiode på mindst otte uger (Figur 15). Det primære endepunkt og en række af de sekundære endepunkter blev vurderet efter 24 uger. Ved afslutning af STELLAR fik deltagerne tilladelse til at fortsætte behandlingen i det igangværende SOTERIA-studie (ClinicalTrials.gov ID: NCT04796337), som fortsat evaluerer effekten og sikkerheden for patienter, der modtager sotatercept [53].

Figur 15: STELLAR studie design



<sup>a</sup>During the 24-week long-term double-blind treatment period, select study visits were performed as home health care visits. <sup>b</sup>Long-term double-blind treatment period lasted until the last participant randomized completed the double-blind placebo-controlled treatment period, at which point the study was unblinded and participants were invited to roll over into the long-term follow-up study (SOTERIA). <sup>c</sup>Long-term double-blind treatment period duration was estimated based on projected enrollment duration and time required for the last participant to complete the double-blind placebo-controlled treatment period. <sup>d</sup>Background pulmonary arterial hypertension therapy refers to approved pulmonary arterial hypertension-specific medications and consisted of monotherapy or combination therapy with endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators, and/or prostacyclin analogs or receptor agonists.



<sup>e</sup> Sotatercept at a starting dose of 0.3 mg/kg administered subcutaneously with a target dose of 0.7 mg/kg administered subcutaneously. <sup>f</sup> Primary endpoint analysis was performed after the last participant randomized completed the 24-week double-blind placebo-controlled treatment period.

**Inklusions-/eksklusionskriterier:** Inklusionskriterierne var bl.a. patienter  $\geq 18$  år med PAH diagnose bekræftet på baggrund af højresidig hjertekaterisering. Den underliggende årsag til PAH var enten idiopatisk PAH, familiær PAH eller PAH som følge af; 1) lægemiddel/toksin indtag, 2) underliggende bindevævssygdom eller 3) post-shunt korrektion for medfødt hjertefejl. Patienterne var symptomatisk klassificeret i WHO FC klasse II eller III samt i stabil behandling med SOC og diuretika. Desuden skulle deres 6MWD ligge mellem 150 og 500 meter. Eksklusionskriterierne var bl.a. PH diagnose i WHO gruppe 2, 3, 4, or 5. PAH som følge af HIV infektion, portal hypertension, schistosomiasis eller "pulmonary veno occlusive disease". Hæmoglobin niveauer der ved screening lå over den normale øvre grænse for kønnet, thrombocyt tal  $< 50,000/\text{mm}^3$  ( $< 50.0 \times 10^9/\text{L}$ ), ukontrolleret systemisk hypertension samt graviditet eller amning. For en fuld liste af in- og eksklusions-kriterier se Appendix A.

**Randomisering og stratificering:** Efter screeningsperioden (Figur 15) blev deltagerne randomiseret til en af to behandlingsarme for at modtage enten sotatercept eller placebo som tillægsbehandling til BGT. Patienter der opfyldte alle inklusionskriterier blev stratificeret efter WHO FC klasse II eller III og baggrundsterapi (mono-, dobbelt- eller triple-terapi). I alt blev 323 deltagere randomiseret i et 1:1-forhold til at modtage placebo eller sotatercept hver tredje uge som tillæg til deres baggrundsterapi.

307 ud af de 323 deltagere gennemførte behandlingsperioden på 24 uger (besøg 1-9): 159 ud af 307 (52%) deltagere i sotatercept-armen; og 148 ud af 307 (48 %) i placebo-armen (Figur 15). Registrering af bivirkninger blev foretaget for alle randomiserede deltagere som modtog  $\geq 1$  dosis af forsøgsbehandling (N=323). Analysen af tiden indtil første forekomst af død eller ikke-dødelig klinisk forværring rapporteres op til data cut-off dato: 26. august 2022 [28]. Data-cuttet på 24 uger var prædefineret. Median opfølgningstid har været anvendt ift. endepunktet om TTCW. Her var den mediane opfølgningstid på 32,7 uger.

**Administration:** Sotatercept eller placebo blev administreret som en subkutan (SC) injektion hver 21. dag som tillæg til patienternes baggrundsterapi. Startdosis af sotatercept var 0.3 mg/kg ved besøg 1, som herefter blev eskaleret til måldosis på 0,7 mg/kg ved besøg 2 og denne dosis blev opretholdt gennem behandlingsperioden.

**Baseline karakteristik:** Se baselinekarakteristik for deltagerne i STELLAR i tabel 9. Hertil havde studiepopulationen en række komorbiditeter; 5,3 % af deltagerne havde koronar-arterie sygdom", 6,2 % havde diabetes, 18,6 % havde hypertension, 7,7 % var overvægtige og 4,3 % havde tidligere haft lunge-emboli (STELLAR studiet tabel S7)[28].

**Effektmål: Primært effektmål:** Ændring i 6 MWD (uge 24). **Sekundære effektmål:** Ændring i MCI (uge 24), ændring i PVR (uge 24), ændring i NT-proBNP (uge 24), ændring i WHO-FC (uge 24), TTCW (op til uge 72), French Risk Score (uge 24), PAH-SYMPACT - physical impact score (uge 24), PAH-SYMPACT – Cardiopulmonal impact score (uge 24), PAH-SYMPACT – Cognitive/Emotional impact score (uge 24).

**Inkluderet i ansøgningen:** Studiet inkluderede PAH-patienter i WHO-FC II og III, som var i forskellige kombinationer af baggrundsterapi som udspecificeret i nedenstående tabel. Ligeledes optrådte patienterne med "almindelige" komorbiditeter som angivet i overstående afsnit om baseline karakteristik.



Tabel III: Fordeling af baggrundsterapi i STELLAR

Background therapy <sup>a</sup>	SOC + Sotatercept (N=163)	SOC + Placebo (N=160)
	n (%)	n (%)
<b>Prostacyclin infusion therapy<sup>b</sup></b>		
Yes	65 (39.9)	64 (40.0)
No	98 (60.1)	96 (60.0)
<b>Monotherapy</b>	<b>9 (5.5)</b>	<b>4 (2.5)</b>
PDE5i	5 (3.1)	1 (0.6)
sGCs	0 (0.0)	1 (0.6)
ERA	2 (1.2)	1 (0.6)
Prostacyclin <sup>b</sup>	2 (1.2)	1 (0.6)
<b>Dual combination therapy</b>	<b>56 (34.3)</b>	<b>55 (34.3)</b>
ERA + PDE5i	36 (22.1)	38 (23.8)
ERA + sGCs	6 (3.7)	2 (1.3)
ERA + prostacyclin <sup>c</sup>	4 (2.5)	5 (3.1)
PDE5i + prostacyclin <sup>c</sup>	9 (5.5)	7 (4.4)
sGCs + prostacyclin <sup>c</sup>	1 (0.6)	3 (1.9)
<b>Triple combination therapy</b>	<b>98 (60.1)</b>	<b>101 (63.1)</b>
ERA + prostacyclin <sup>c</sup> + PDE5i	79 (48.5)	85 (53.1)
ERA + prostacyclin <sup>c</sup> + sGCs	19 (11.7)	16 (10.0)

ERA: endothelin receptor antagonist; N: number of participants in the treatment group or overall; n: number of participants in the category; PDE5i: phosphodiesterase type 5 inhibitor; prostacyclin: prostacyclin analogs and prostacyclin receptor analogs; sGCs: soluble guanylate cyclase stimulator.<sup>a</sup> Background therapy was not pre-specified in the protocol; rather, participants were treated according to their respective physicians and countries. Treatments included monotherapy, double therapy, or triple therapy with combinations of endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators, prostacyclin analogs, and prostacyclin receptor agonists. Participants who were receiving prostacyclin infusion therapy were also included in one of the other categories of therapy. <sup>b</sup> Prostacyclin infusion therapy includes intravenous epoprostenol and intravenous or subcutaneous treprostinil. <sup>c</sup> Includes intravenous epoprostenol and intravenous or subcutaneous treprostinil. Note: incidence rates are presented as n/N (%). Source: Hoyer et al., 2023 [54]



**Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen**

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
STELLAR (2023) NCT04576988 [28]	Randomiseret fase III/ dobbelblindet placebokontrolleret	24-ugers dobbelblindet studie periode efterfulgt af "long-term" blændet periode på op til 72 uger for event-drevet effekt mål.	PAH patienter i baggrundsterapi  0 % var behandlingsnaive  4 % var i monoterapi  34,7 % var i 2-stofs behandling  61,3 % var i 3-stofs behandling	Sotatercept	Placebo	Ændring i 6MWD (uge 24), ændring i MCI (uge 24), ændring i PVR (uge 24), ændring i NT-proBNP (uge 24), ændring i WHO-FC (uge 24), TTCW (op til uge 72), French Risk Score (uge 24), PAH-SYMPACT - physical impact score (uge 24), PAH-SYMPACT – Cardiopulmonal impact score (uge 24), PAH-SYMPACT – Cognitive/Emotional impact score (uge 24).
ZENITH (2025) NCT04896008 [45]	Randomiseret fase III/ dobbelblindet placebokontrolleret	Event-drevet studie - afsluttet ved IA grundet overvældende effekt hos patienter der modtog sotatercept.	PAH patienter i baggrundsterapi  27,9 % var i 2-stofs behandling  72,1 % var i 3-stofs behandling	Sotatercept	Placebo	Primært endepunkt: Et komposit-endepunkt bestående af død, lungetransplantation eller PAH-relaterede hospitalsindlæggelser af min 24-timers varighed  Sekundære endepunkter: Overlevelse, Transplantationsfri overlevelse, NT-proBNP, PVR, 6MWD  Median opfølgningstid; 10.6 måneder (0.3-26.1) i sotatercept gruppen og 7.1 måneder (0.7-24.2) i placebo gruppen



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
GRIPHON (2015) NCT01106014 [55]	Randomiseret fase III/ dobbelblindet placebokontrolleret	Event-drevet studie med median opfølgningstid 98.1 uge	PAH-patienter i baggrundsterapi  20 % var behandlingsnaive  47 % var i monoterapi  33 % var i 2-stofs behandling	Selexipag	Placebo	Det primære endepunkt i en tid-til-hændelse-analyse var en kombination af død eller en komplikation relateret til PAH alt efter, hvad der indtraf først frem til afslutningen af behandlingsperioden. Komplikationer relateret til PAH omfattede sygdomsprogression eller forværring af PAH, der resulterede i indlæggelse, opstart af parenteral prostanoïdbehandling eller langtidsiltbehandling, eller behov for lungetransplantation eller ballon atrial septostomi efter lægens vurdering.  Sekundære endepunkter: Ændring i 6MWD, WHO-FC og NT-proBNP (uge 26)  Se også studie-oversigt i appendiks K
TRACE (2023) NCT03078907 [56]	Randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret fase IV studie	24 uger	PAH-patienter i baggrundsterapi  2 % var i monoterapi  98 % var i 2-stofs behandling	Selexipag	Placebo	Primært endepunkt: Actigraphy-Assessed "daily life physical activity" (DLP) fra baseline til uge 24.  Sekundære endepunkter: Ændring i PAH-SYMPACT domain scores, ændring i 6MWD, Borg dysnea score, NT-proBNP og WHO-FC fra baseline til uge 24  Se også studie-oversigt i appendiks K



## 6.1.2 Sammenlignelighed af studier

Effekten af sotatercept er etableret i forskellige patient populationer og ved forskelligt tidspunkt for intervention. Se nedenstående tabel 9 for studie karakteristikker.

### 6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

Tabel 9 er udfyldt på baggrund af STELLAR-, ZENITH- og HYPERION-studiet.

**Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed**

	Sotatercept + BGT	BGT
<b>STELLAR</b>		
Alder, år	47.6 ± 14.1	48.3 ± 15.5
Kvinder, n (%)	129 (79.1)	127 (79.4)
BMI	26.1 ± 5.7	26.6 ± 6.1
Tid siden PAH diagnose, år	9.2 ± 7.3	8.3 ± 6.7
Klassifikation af PAH, n (%)		
Idiopatisk PAH	83 (50.9)	106 (66.2)
Familiær PAH	35 (21.5)	24 (15.0)
Associeret med CTD	29 (17.8)	19 (11.9)
Drug/toksin induceret	7 (4.3)	4 (2.5)
Associeret med shunt korrigering ifm CHD	9 (5.5)	7 (4.4)
WHO funktionsklasse II, n (%)	59 (48.5)	78 (48.8)
WHO funktionsklasse III, n (%)	84 (51.5)	82 (51.2)
WHO funktionsklasse IV, n (%)		0
Geografi, n (%)		
Nordamerika	49 (30.1)	56 (35.0)
Sydamerika	13 (8.0)	15 (9.4)
Europa	91 (55.8)	77 (48.1)
Asien-Pacific	10 (6.1)	12 (7.5)



	Sotatercept + BGT	BGT
Hæmoglobin, g/dl	13.9 ± 1.7	13.7 ± 1.6
6MWD, m	397.6 ± 84.3	404.7 ± 80.6
NT-proBNP, pg/mL	1037.5 ± 2498.6	1207.8 ± 2694.4
Pulmonary vascular resistance, dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	781.3 ± 398.5	745.8 ± 313.5
Cardiac index, L/min/m <sup>2</sup>	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.6
Mean pulmonary arterial pressure (mPAP), mm Hg	53.0 ± 14.6	52.2 ± 13.0
<b>ZENITH</b>		
Alder, år	55.3 ± 14.3	53.5 ± 14.3
Kvinder, n (%)	61 (70.9)	71 (82.6)
BMI - ≥30 kg/m <sup>2</sup>	14 (16.3)	19 (22.1)
Tid siden PAH diagnose, år	7.2 ± 5.6	8.2 ± 6.7
Klassifikation af PAH, n (%)		
Idiopatisk PAH	42 (48.8)	44 (51.2)
Familiær PAH	11 (12.8)	7 (8.1)
Associeret med CTD	22 (25.6)	26 (30.2)
Drug/toksin induceret	6 (7.0)	5 (5.8)
Associeret med shunt korrigering ifm CHD	5 (5.8)	4 (4.7)
WHO funktionsklasse II, n (%)	0	0
WHO funktionsklasse III, n (%)	66 (76.7)	62 (72.1)
WHO funktionsklasse IV, n (%)	20 (23.3)	24 (27.9)
Race, n (%)		
Hvid	73 (84.9)	76 (88.4)
Andre	12 (14.0)	10 (11.6)
Missing	1 (1.2)	0



	Sotatercept + BGT	BGT
<b>ZENITH</b>		
Hæmoglobin, g/dl	12.9 ± 1.9	12.9 ± 1.9
6MWD, m	270.3 ± 104.8	270.7 ± 99.9
NT-proBNP, pg/mL	3603.1 ± 4101.2	2687.3 ± 2771.2
Pulmonary vascular resistance, dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	883.2 ± 410.9	874.7 ± 344.2
Cardiac index, L/min/m <sup>2</sup>	2.6 ± 0.6	2.7 ± 0.8
Mean pulmonary arterial pressure (mPAP), mm Hg	57.0 ± 13.4	55.2 ± 12.1
<b>HYPERION</b>		
Alder, år	57.3±15.4	55.0±17.3
Kvinder, n (%)	120 (75.0)	112 (70.0)
BMI - ≥30 kg/m <sup>2</sup>	48 (30.0)	51 (31.9)
Tid siden PAH diagnose, mdr	7.4±3.1	7.0±2.9
Klassifikation af PAH, n (%)		
Idiopatisk PAH	103 (64.4)	87 (54.4)
Familiær PAH	11 (6.9)	8 (5.0)
Associeret med CTD	39 (24.4)	58 (36.3)
Drug/toksin induceret	4 (2.5)	4 (2.5)
Associeret med shunt korrigering ifm CHD	3 (1.9)	3 (1.9)
WHO funktionsklasse II, n (%)	36 (22.5)	32 (20.0)
WHO funktionsklasse III, n (%)	124 (77.5)	128 (80.0)
WHO funktionsklasse IV, n (%)	0	0
Geografi, n (%)		
Nordamerika	21 (13.1)	21 (13.1)



	Sotatercept + BGT	BGT
Sydamerika	20 (12.5)	19 (11.9)
Europa	96 (60.0)	98 (61.2)
Asien-Pacific	23 (14.4)	22 (13.8)
Hæmoglobin, g/dl	13.4 ± 1.5	13.7 ± 1.7
6MWD, m	357.6 ± 90.9	352.3 ± 95.6
NT-proBNP, pg/mL	1123.5 ± 2394.7	788.1 ± 1003.1
Pulmonary vascular resistance, dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	939.3 ± 385.7	893.3 ± 406.7

### 6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

Vi har som virksomhed ikke haft adgang til data i det danske PH-register (DAN-PH). Baseret på input fra danske klinikere vurderer vi, at studiepopulationerne i STELLAR, ZENITH og HYPERION svarer til den forventede danske population med PAH.

Baselinekarakteristika i STELLAR studiet var velbalancerede på tværs af de to behandlingsarme. Patienterne var i gennemsnit 47,9 år, og de fleste var kvinder (80,9%). Den gennemsnitlige vægt blandt patienterne var 70,1 kg. Disse baselineværdier er baseret på patientpopulationen i STELLAR minus patienter fra USA. Dette skyldes, at netop denne patientgruppe drev gennemsnitsvægten op, hvilket ikke gjorde den sammenlignelig med danske PAH patienter.

**Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model**

	Værdi i dansk population (svarer til STELLAR [28])	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (STELLAR [28] + ZENITH [45])
Alder	47,9 år	50,2 år
Køn	Kvinder: 80,9 % Mænd: 19,1 %	Kvinder: 78,4 % Mænd: 21,6 %
Patientvægt	70,1 kg	77,6 kg

### 6.1.4 Effekt – resultater pr. STELLAR

STELLAR-studiet har demonstreret sotatercepts evne til at reducere risikoen for død og klinisk forværring samt skabe kliniske meningsfulde forbedringer i PAH-patienternes funktionelle, hæmodynamiske og livskvalitet parametre. STELLAR-studiet mødte det primære endepunkt samt otte ud af ni hierarkiske sekundære endepunkter, som det



fremgår i tabel IV. Nedenstående effektresultater er opnået på baggrund af *intention-to-treat*-populationen.

I præsentationen af individuelle effektdata indgår de udvalgte endepunkter efter grupperingen;

1. **Patientens træningskapacitet og symptombyrde**, herunder
  - 6MWD
  - WHO-FC
2. **Kliniske hændelser relateret til progression og forværring af sygdom**, herunder
  - TTCW
3. **Patientens mortalitetsrisiko baseret på multiparameter tilgang**, herunder
  - MCI
  - French Risk Score
4. **Patientens hjertefunktion og hæmodynamiske forbedringer**, herunder
  - NT-proBNP
  - PVR

Vi fremstiller hertil post-hoc data samt data, der understøtter opretholdelsen af effektmålene, [redacted] opnået på baggrund af interim analyse af SOTERIA, et open-label studie hvori patienternes sikkerhed og effekt monitoreres fra uge 24 (STELLAR) og op til ét år. Og disse data understøtter det observerede resultater fra STELLAR. [redacted]

**Tabel IV. Oversigt over effekt resultater fra STELLAR studiet**

Kliniske effekt resultater		Tid	Sotatercept vs Placebo	<i>p</i> -value
<b>Patientens træningskapacitet og symptombyrde</b>	Ændring fra baseline i 6MWD	24 uger	40.8 m HL Location Shift (95% CI, 27.5–54.1)	<0.001
	% af deltagerne der opnår forbedringer i WHO FC	24 uger	29.4 % (95% CI, 22.6 to 37.1) sotatercept vs. 13.8 (8.9 to 20.2) placebo	<0.001
<b>Kliniske hændelser relateret til progression og</b>	TTCW (tid til klinisk forværring eller død)	Op til 18 mdr	Hazard ratio: 0.16 log-rank test (95% CI, 0.08–0.35)	<0.001



forværring af sygdom				
<b>Patientens mortalitetsrisiko baseret på multiparameter tilgang</b>	% af deltagerne der opnår forbedringer i MCI	24 uger	38.9 (95% CI, 31.3 to 46.9) sotatercept vs. 10.1 (95% CI, 5.9 to 15.8) placebo	<0.001
	% af deltagerne der opnår forbedringer i French Low-risk score	24 uger	39.5 (95% CI, 31.9 to 47.5) sotatercept vs. 18.2 (95% CI, 12.6 to 25.1) placebo	<0.001
<b>Patientens hjertefunktion og hæmodynamiske forbedringer</b>	Ændring fra baseline i NT-proBNP	24 uger	-441.6 pg/mL HL Location Shift (95% CI, -573.5– -309.6)	<0.001
	Ændring fra baseline i PVR	24 uger	-234.6 dyn*sec*cm <sup>-5</sup> HL Location Shift (95% CI, -288.4– -180.8)	<0.001
<b>QoL forbedringer</b>	PAH-SYMPACT Physical Impact	24 uger	-0.26 HL Location Shift (95% CI, -0.49– -0.08)	0.010
	PAH-SYMPACT Cardiopulmonary	24 uger	-0.13 HL Location Shift (95% CI, -0.26– -0.01)	0.028
	PAH-SYMPACT Cognitive / Emotional	24 uger	-0.16 HL Location Shift (95% CI, -0.40–0.08)	0.156

6MWD: 6-minute walk distance; FC: functional class; HL: Hodges-Lehmann; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PAH: pulmonary arterial hypertension; PAH-SYMPACT®: The Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact questionnaire; PVR: pulmonary vascular resistance; TTCW: time to death or clinical worsening; WHO FC: World Health Organization Functional Class.<sup>a</sup> Primary endpoint. Source: Hoeper et al., 2023 [28].

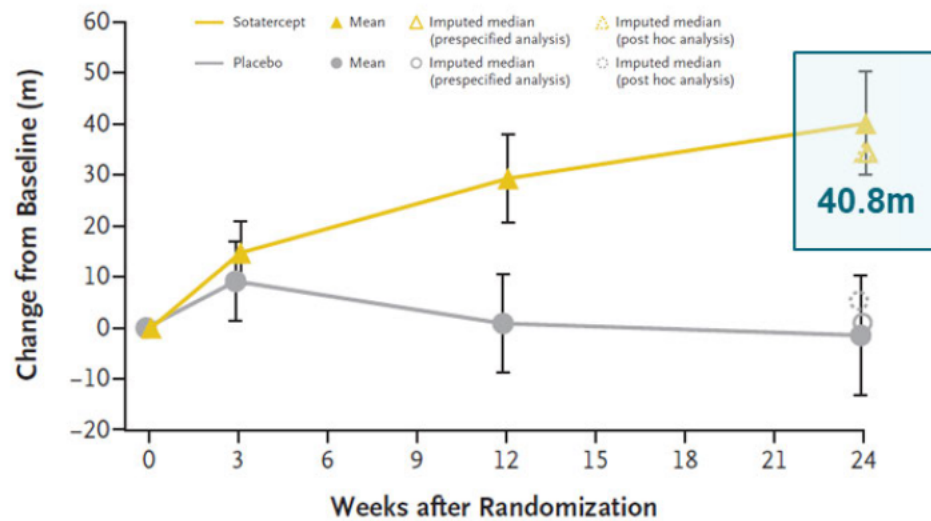
## 1. Patientens træningskapacitet og symptombyrde

Effekten af sotatercept på 6MWD



For det primære endepunkt, 6MWD fandt man, at sotatercept i tillæg til baggrundsterapi resulterede i statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde forbedringer i forhold til placebo. Fra baseline til 24 uger, var den observerede gennemsnitlige ændring i 6MWD på 40,1 m (95% CI, 29,9-50,2) for sotatercept-armen sammenlignet med 1,4 m (95% CI, -13,2-10,3) for placebo-armen (Figur 16). Det forud specificerede Hodges Lehmann-lokationsskifte estimat af forskellen mellem grupperne for sotatercept vs. placebo i uge 24 var 40,8 m (95 % CI: 27.5–50.2,  $p < 0,001$ ). Denne afstand var et godt stykke over den etablerede MCID for 6MWD på 33 m (se afsnit 3.7.1).

Figur 16: Ændring af 6MWD fra baseline til uge 24



**No. at Risk**

Sotatercept	163	157	154	157
Placebo	160	154	151	147

The line graph shows the observed mean changes from baseline in 6-minute walk distance (in meters) in the sotatercept group (solid triangles) and placebo group (solid circles) with 95% confidence intervals. Walking distance was recorded at prespecified trial visits (i.e., week 0 [baseline], week 3, week 12, and week 24) during the first 24 weeks of the trial. The data shown are for patients with available data (observed) over time. The imputed median changes from baseline at week 24 for the prespecified and post hoc analyses are plotted as open symbols (open triangle for sotatercept and open circle for placebo). The prespecified and post hoc imputed medians are shown as open symbols with solid and dashed lines, respectively. For the prespecified analysis, missing values at week 24 owing to death or nonfatal clinical worsening events were assigned worst and second-worst rank scores, respectively. For the post hoc analysis, patients with missing values at week 24 owing to death were excluded from the analysis, whereas missing values owing to nonfatal clinical worsening events were imputed as the overall mean. For both the prespecified and post hoc analyses, missing values at week 24 owing to reasons other than death or nonfatal clinical worsening events were imputed with the use of standard multiple imputation with a fully conditional specification model in which the data were assumed to be missing at

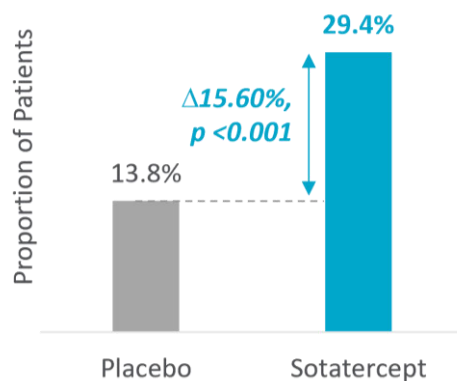


random (see the Statistical Analyses section in the Supplementary Appendix). The confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and cannot be used to infer definitive treatment effects. Source: Hoeper et al., 2023 [28].

#### Effekten af sotatercept på WHO-FC

Efter 24 ugers behandling var WHO-FC signifikant forbedret hos de deltagere, der modtog sotatercept i sammenligning med placebo-armen ( $p < 0.001$ ). 29,4 % (95% CI: 22,6-37,1) af deltagerne, der modtog sotatercept forbedrede WHO FC klasse, mens 13,8 % (95% CI: 8,9-20,2) opnåede forbedringer på eksisterende baggrundsbehandling (Figur 17).

**Figur 17: Andel af patienter der opnåede forbedret WHO-FC efter 24 uger.**



Improvement in WHO-FC defined as shift in WHO-FC class III to II or I, or II to I between baseline and week 24. Source: Hoeper et al., 2023 [28].

Heraf udleder vi, at sotatercept som tillægsbehandling signifikant vil forbedre patientens træningskapacitet og symptombyrde. Da den observerede forbedring i 6MWD ligger et godt stykke over den etablerede værdi, der anses som en klinisk meningsfuld forbedring (på min. 33 m), antager vi, at patienten vil opleve en signifikant forbedring fra udgangspunktet både i forhold til træningskapacitet og overskuelighed/energiniveau i dagligdagens gøremål.

## 2. Kliniske hændelser relateret til progression og forværring af sygdom

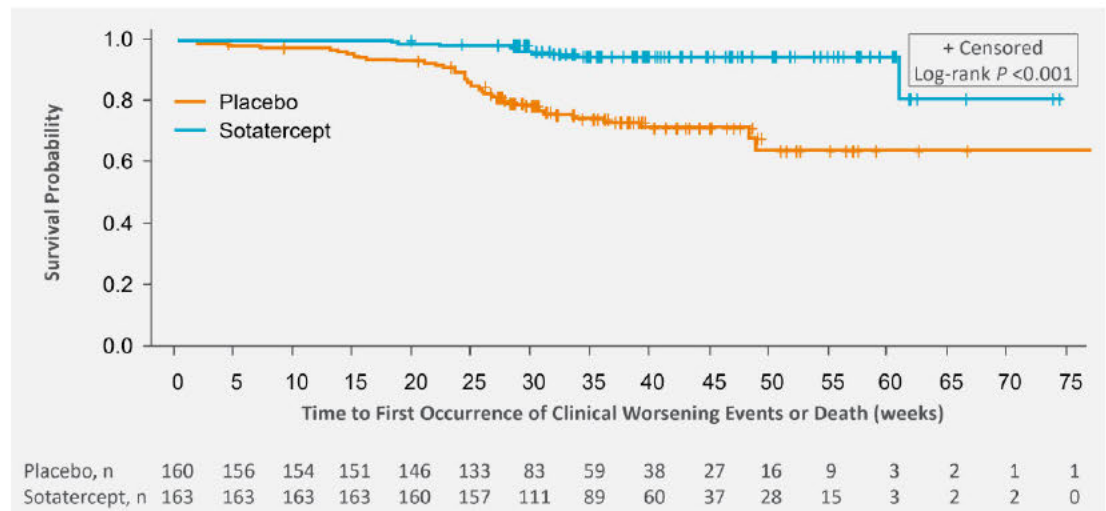
#### Effekten af sotatercept på TTCW

Tiden til klinisk forværring eller død udgør et mål for klinisk betydningsfulde hændelser, der afspejler sygdomsprogression og påvirker PAH-deltagernes helbredsstatus over tid (som beskrevet i afsnit 3.7.1). Forekomsten af hændelser er afbilledet for de to behandlingsarme i et Kaplan-Meier-plot (Figur 18), der løber op til data cut-off efter ~72 uger. Adskillelsen mellem sotatercept-armen og placebo-armen forekom ved uge 10. En median opfølgingsperiode på tidspunktet 32,7 uger viste, at sotatercept i sammenligning med placebo, havde reduceret risikoen for død eller klinisk forværring med 84 % (hazard ratio, 0,16; 95 % CI, 0,08 til 0,35; log-rang,  $p < 0,001$ ).



Det samlede antal deltagere, der døde eller oplevede mindst én klinisk forværring, var signifikant ( $p < 0,001$ ) lavere i sotatercept-armen (5,5 %) sammenlignet med placebo-armen (26,3 %) (tabel V). Der var to dødsfald (1,2 %) blandt deltagerne i sotatercept-armen sammenlignet med seks dødsfald (3,8 %) i placebo-armen. Ingen (0,0 %) af deltagere i sotatercept-armen havde brug for PAH-relateret hospitalsindlæggelse, mens dette var tilfældet for syv af deltagerne (7,7 %) i placebogruppen.

**Figur 18: Kaplan-Meier plot showing time to first occurrence of death or non-fatal clinical worsening event fra baseline til data cut-off.**



**Tabel V. Hændelser af klinisk forværring eller død fra baseline til data cut-off**

Primary endpoint parameter	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=160)	p-value
Total number of participants who died or experienced at least one clinical worsening event, n (%)	9 (5.5%)	42 (26.3%)	<0.001
Assessment of first occurrence of death or non-fatal clinical worsening event, n (%):*			
Death as first event	2 (1.2%)	6 (3.8%)	
Worsening-related listing for lung or heart transplant	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
Need to initiate rescue therapy or need to increase dose of infusion prostacyclin by 10% or more	2 (1.2%)	17 (10.6%)	
Need for atrial septostomy	0	0	
PAH-related hospitalization (≥24 hours)	0	7 (4.4%)	
Deterioration of PAH	4 (2.5%)	15 (9.4%)	

95% CI: 95% confidence interval; m: meter; N: number of participants in the treatment group or overall; n: number of participants in the category; PAH: pulmonary arterial hypertension. \*Dates and times of reported adverse events were used by the adjudication committee to determine death or



*first non-fatal clinical worsening event. Participants could have more than one assessment for their first occurrence of non-fatal clinical worsening event or death. A single patient could have more than one clinical worsening event but was only counted once for the time to death or clinical worsening analysis. Note: there is a significant drop in the number of participants who died or experienced at least one clinical worsening event,  $p < 0.001$ . Source: Hoepfer et al., 2023 [28].*

Heraf udleder vi, at sotatercept som tillægsbehandling signifikant vil forbedre sygdomsforløbet for PAH patienten, da der samlet set vil forekomme færre dødsfald og hændelser af klinisk forværring. Dette er tilsammen kritiske og betydningsfulde faktorer for patientens liv med sygdommen.

### 3. Patientens mortalitetsrisiko baseret på multiparameter tilgang

- MCI
- French Risk Score

#### *Effekten af sotatercept på MCI*

”Multi Component Improvement” (MCI) er et valideret mål, der medtager flere kritiske parametre for at afspejle, om PAH-patienten reelt er i klinisk forbedring. At møde endepunktet MCI kræver et defineret sæt af forbedringer; en forbedring fra baseline i 6MWD  $\geq 30$  meter, forbedring i WHO FC klasse (fra III til II/I eller fra II til I) eller opretholdelse af WHO-FC II og et fald i NT-proBNP niveauer  $\geq 30$  %. Forbedring i MCI har tidligere vist sig at korrelere med en øget overlevelsessandsynlighed, færre indlæggelser og bedre patientresultater [28].

På trods af de ens baseline karakteristika blandt deltagere i sotatercept- og placebo-armene (tabel VI), opnåede deltagerne i sotatercept-armen ikke kun en signifikant forbedring af de tre MCI-kriterier individuelt i uge 24, men også en større andel opnåede forbedringer i MCI samlet (38,9 %, 95 % CI, 31,3–46,9), sammenlignet med deltagere i placebo-armen (10,1 %, 95 % CI, 5,9–15,8),  $p < 0,001$ .

**Tabel VI: STELLAR ”Multi Component Improvement”(MCI) analyse fra baseline til uge 24.**

Secondary endpoint parameter	Sotatercept + BGT (N=163)	BGT (N=160)
<b>Baseline component values</b>		
<b>Baseline 6MW, m (SD)</b>	397.6 $\pm$ 84.3	404.7 $\pm$ 80.6
<b>Baseline WHO FC, %</b>	FC II: 48.5	FC II: 48.8
	FC III: 51.5	FC III: 51.3
<b>Baseline NT-proBNP, pg/mL (SD)</b>	1207.8 $\pm$ 2694.4	1037.5 $\pm$ 2498.6
<b>Proportion of participants who achieve individual component</b>		
<b>6MWD improvement <math>\geq 30</math> m, %</b>	53.4	22.0
<b>Improvement in WHO FC, % (95% CI)</b>	29.4 (22.6–37.1)	13.8 (8.9–20.2)



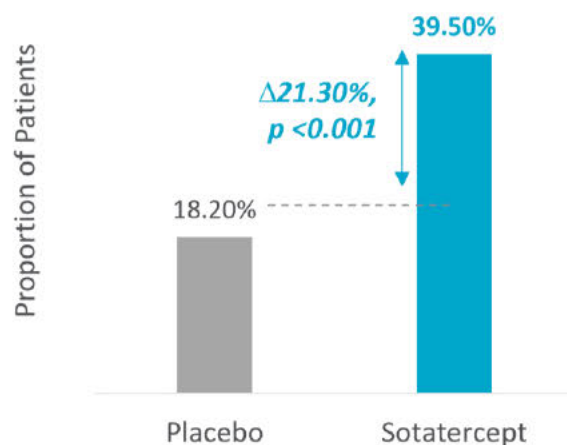
Secondary endpoint parameter	Sotatercept + BGT	BGT
	(N=163)	(N=160)
Improvement in NT-proBNP $\geq$ 30% or maintenance / achievement of NT-proBNP <300 pg/mL, %	85.2	40.3
Improvement in all 3 components, % (95% CI)	38.9 (31.3–46.9)	10.1 (5.9–15.8)

6MWD: 6-minute walk distance; m: meter; N: number of participants in the treatment group or overall; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SD: standard deviation; WHO FC: World Health Organization Functional Class; WHO FC II: slight limitation of activity (ordinary activities cause some symptoms); WHO FC III: marked limitation of activity (less than ordinary activity causes symptoms). Source: Hoepfer et al., 2023 [28].

#### Effekten af sotatercept på French Risk Score (i.e low-risk status)

Signifikant flere af deltagerne, der modtog sotatercept opnåede en lav "French Risk Score" (hvor patienten møder alle af tre parametre; 6MWD > 440 m, WHO-FC I eller II og NT-proBNP < 300 ng/L) i sammenligning med placebo-armen ( $p < 0.001$ ). 34,5 % (95% CI: 31,9-47,5) af deltagerne, der modtog sotatercept mødte kriterierne for lav "French Risk Score" efter de 24 uger, mens dette var tilfældet for 18,2 % (95% CI: 12,6-25,1) af deltagerne i placebo-armen. Hermed blev mere end dobbelt så mange af patienterne, der modtog sotatercept nedbragt i lav risiko (Figur 19), som er et vigtigt mål at opnå i forhold til PAH overlevelsesprognosen, jf. ERS-guidelines.

**Figur 19: Andelen af patienterne der opnåede low-risk score fra baseline til 24 uger.**



Proportion of participants obtaining low "French Risk Score" (6MWD > 440 m, WHO-FC I eller II og NT-proBNP < 300 ng/L) between baseline and week 24. Source: Hoepfer et al., 2023 [28].

Heraf udleder vi, at tillæg af sotatercept vil skabe signifikant klinisk forbedring baseret på disse multi-parameter effektmål; MCI og "French Risk Score". Den signifikante forbedring,



der opnås med sotatercept på alle effektmålene vil, som beskrevet i valideringen, have betydning for patientens samlede overlevelsesmulighed.

#### 4. Patientens hjertefunktion og hæmodynamiske forbedringer

- Biomarkør for hjertesvigt - NT-proBNP
- Pulmonal vaskulær resistens - PVR

##### *Effekten af sotatercept på NT-proBNP*

Fra baseline til 24 uger opnåede deltagerne, der modtog sotatercept som tillæg til deres baggrundsterapi, en statistisk signifikant reduktion i NT-proBNP på 230,3 pg/ml (95% CI: -236,0 til -223,0) i sammenligning med placebo-armen, hvor man så en stigning i NT-proBNP på 58,6 pg/ml (95% CI: 46-67). Herved opnåede mere end tre fjerdedele af deltagerne (85,2%), der modtog tillæg af sotatercept en forbedret NT-proBNP status på  $\geq 30$  % eller NT-proBNP niveau på  $< 300$  pg/mL, hvilket har vist sig at korrelere med forbedret PAH-sygdomsprogression [28].

##### *Effekten af sotatercept på PVR*

Reduktion i PVR er indikator for effektiv PAH-behandling og sygdommens sværhedsgrad. Fra baseline til 24 uger opnåede deltagerne, der modtog sotatercept en statistisk signifikant reduktion i PVR på  $-165,1$  dyn·sec·cm<sup>-5</sup> (95% CI:  $-176,0$  to  $-152,0$ ) i sammenligning med deltagerne i placebo-armen, hvor man så en stigning på  $32,8$  dyn·sec·cm<sup>-5</sup> (95% CI:  $26.5$ - $40$ ). Sotatercepts evne til at nedbringe PVR hos patienter i baggrundsterapi anses for at have betydningsfuld klinisk værdi i forhold til bremse sygdomsprogressionen og lindre patientens symptombyrde.

Heraf udleder vi, at sotatercept gennem målrettet effekt på den patologiske remodellering af lungearterierne, signifikant nedsætter lungekarmodstanden (PVR) og signifikant forbedrer (reverterer) tegn på udvikling af hjertesvigt adresseret ved effekter på biomarkøren NT-proBNP. Herved er både sygdommens sværhedsgrad og risikoen for hjarterelateret mortalitet forbedret.

#### Post-hoc analyser – Forbedringer af hæmodynamik og hjertefunktion

Post-hoc-analyser fra STELLAR-studiet er blevet publiceret for at demonstrere effekten af sotatercept på flere hæmodynamiske parametre samt på selve hjertefunktionen [57]. Signifikante forbedringer på tværs af flere RHC- og ekkokardiografi-parametre blev observeret hos patienterne, der modtog sotatercept i sammenligning med placebo. Hos deltagere der modtog sotatercept blev mPAP signifikant reduceret med et fald på  $-13,6$  mmHg (SD,  $\pm 0,76$ ) fra baseline ved uge 24 sammenlignet med  $0,3$  mmHg (SD,  $\pm 0,79$ ) hos dem der modtog placebo. mPAP er et klinisk valideret hæmodynamisk mål, der bruges som diagnostik kriterie for PAH og til at vurdere sygdommens sværhedsgrad. Et fald i mPAP er korreleret med nedsat sygdomssværhedsgrad og langsigtede forbedringer hos patienter med idiopatisk PAH [58].



Desuden viste post-hoc analyserne af ekkokardiografi-data, at sotatercept har gavnlige effekter på hjertefunktionen. I sammenligning med placebo opnåede deltagerne, der modtog sotatercept, signifikante forbedringer i "pulmonary arteriel compliance", i "mean right atria pressure" (mRAP), i "RV work" og "pulmonary arteriel elastance" [57].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 6.1.5 Effekt-resultater per ZENITH – Studie hvor effekten af sotatercept demonstreres hos PAH-patienter med mere fremskreden sygdom og med højere mortalitetsrisiko

Fase-3-studiet, ZENITH, blev afsluttet før tid (efter interim-analyse) grundet overvældende effekt hos patienterne, der modtog sotatercept i sammenligning med placebo. MSD blev af etiske hensyn opfordret til at afslutte studiet af den uafhængige datamonitoreringskomité således, at patienterne i placebo-armen også kunne tilbydes sotatercept ved deltagelse i opfølgingsstudiet SOTERIA.

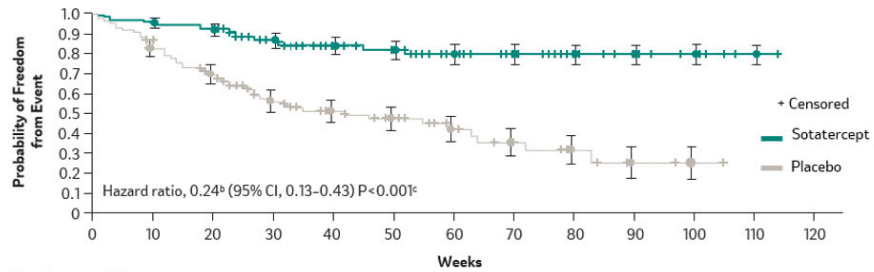
Interim-resultaterne fra ZENITH demonstrerede effekten af sotatercept hos patienter med fremskreden PAH, som befinder sig i intermedier-høj og høj risikogruppe. Ved tillæg af sotatercept opnår patienterne i ZENITH **76% reduktion** i et komposit-endepunkt bestående af død, lungetransplantation eller PAH-relaterede hospitalsindlæggelser af min 24-timers varighed (hazard ratio, 0.24; 95% CI, 0.13–0.43;  $P < 0.001$ ) (Figur 22A) [45]. Kun **17,4%** af patienterne på sotatercept oplevede forværring mod **54,7%** i placebogruppen, hvilket giver en absolut risikoreduktion (ARR) på 37,3%, relativ risikoreduktion på 68% og heraf en 'Numbers Needed to Treat' (NNT) = 3. Af subgruppeanalyserne fremgår det, at behandlingsresponsen er konsistent, hvad enten sotatercept tillægges til 2- eller 3-stofspatienter samt på tværs af alle PAH-subtyper (Figur 23). I ZENITH-studiet ses 7 dødsfald i sotatercept-armen og 13 dødsfald i placebo-armen (Figur 22). Opfølgningstiden er længere for patienterne i sotatercept-armen (10.6 måneder) versus placebo-armen (7.1 måned). Bivirkningsprofilen var i overensstemmelse med data fra tidligere studier for sotatercept (herunder STELLAR), hvor "ikke- alvorlige" blødninger (epistaxis og gingival) og "telangietasi" har været mest prævalent [45].

**Figur 22. A: Primært event-drevet endepunkt fra ZENITH-studiet, som består af død, lungetransplantation og PAH-relateret hospitalsindlæggelse. Ved tillæg af sotatercept opnår**



patienterne i ZENITH 76% reduktion i sammenligning med placebo. B: Komponenterne der indgår i det primære endepunkt i figur 22 A [47].

### A Kaplan-Meier Estimates of Primary Composite Endpoint



Number of patients at risk

	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
<b>Sotatercept</b>	86	82	79	61	51	40	28	21	13	9	5	1	0
<b>Placebo</b>	86	74	59	38	28	23	15	10	5	2	1	0	0

Number of events inside period

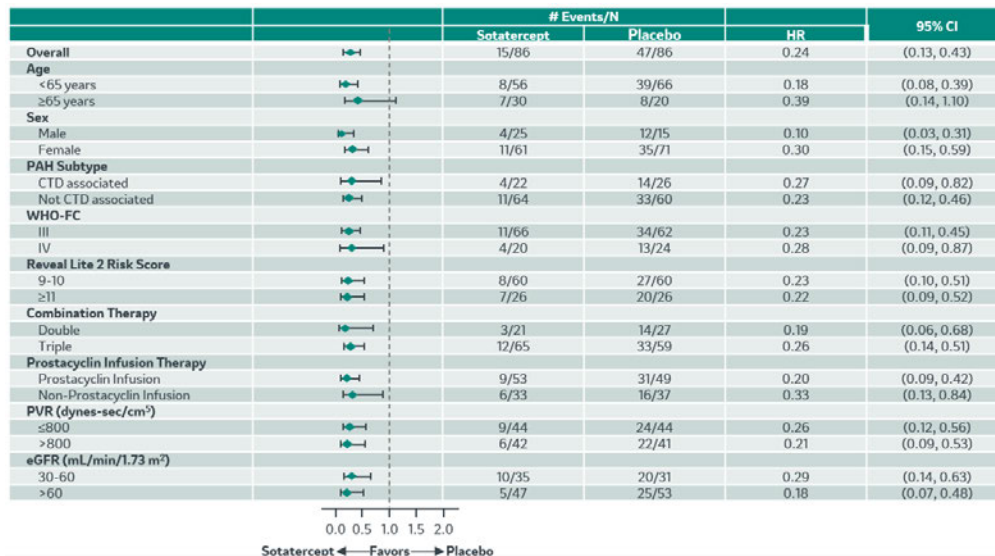
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
<b>Sotatercept</b>	4	3	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
<b>Placebo</b>	12	13	10	4	2	1	3	1	1	0	0	0	0

### B Components of the Primary Endpoint

	<b>Placebo (n=86)</b>	<b>Sotatercept (n=86)</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<b>Patients with one or more primary events</b>	<b>47 (54.7)</b>	<b>15 (17.4)</b>	<b>0.24 (0.13, 0.43)<sup>d</sup></b>
<b>Components of the primary endpoint as a standalone outcome<sup>e</sup></b>			
All-cause death <sup>f</sup>	13 (15.1)	7 (8.1)	—
Lung transplantation	6 (7.0)	1 (1.2)	—
PAH worsening-related hospitalization of ≥24 hours	43 (50.0)	8 (9.3)	—



Figur 23. Subgruppeanalyse af det primære endepunkt i ZENITH; et event-drevet endepunkt bestående af død, lungetransplantation og PAH-relateret hospitalsindlæggelse [47]



### 6.1.6. Effekt-resultater per HYPERION – Studie der demonstrerer effekten af sotatercept-behandling ved tidlig intervention (indenfor 1 år efter diagnosetidspunkt).

Fase-3-studiet, HYPERION, blev – i lighed med ZENITH-studiet – afsluttet før tid grundet de overvældende effektresultater i alle subgrupper af PAH, hvilket konsistent har været observeret gennem det kliniske udviklingsprogram for sotatercept. Opnåelse af klinisk ligevægt gjorde det uetisk at forsætte randomiseringen af patienter til placebo i HYPERION, og derfor blev alle deltagere således tilbudt sotatercept ved indrullering i opfølgingsstudiet SOTERIA.

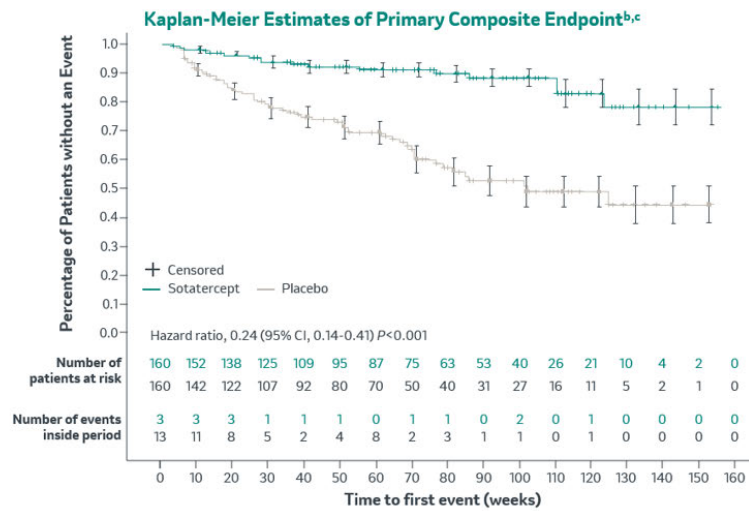
Resultaterne fra HYPERION etablerer effekten af sotatercept ved tidlig intervention, dvs. iværksat behandling senest 1 år efter PAH-diagnosen hos FCII og III patienter med intermediær eller høj risiko for død. Sotatercept var tillæg til baggrundsterapi bestående af 2-stofsbehandling (hovedsageligt PDE5i og ERA). Ved tillæg af sotatercept opnår patienterne i HYPERION **76% reduktion** i et komposit-endepunkt bestående af død, PAH-relateret hospitalsindlæggelse, atrial septostomi, lungetransplantation og PAH-relateret forværring i tilstand (hazard ratio: 0.24 (95% CI 0.14–0.41; P < 0.001) (Figur 24A). Kun **10,6%** af patienterne på sotatercept oplevede forværring mod **36,9%** i placebogruppen, hvilket giver en AAR på 26,3%, relativ reduktion på 71% og NNT = 4. Af subgruppeanalyserne fremgår det, at behandlingsresponsen er konsistent på tværs af alle PAH-subtyper (**Error! Reference source not found.**A). Opfølgningstiden er længere for patienterne i sotatercept-armen (14.6 måneder) versus placebo-armen (11.5 måned). De mest almindelige bivirkninger ved sotatercept var epistaxis (31,9%) og telangiectasi (26,2%) [48].



**Figur 24. A:** Primært event-drevet endepunkt fra HYPERION-studiet, som består af død, PAH-relateret hospitalsindlæggelse, atrial septostomi, lungetransplantation og PAH-relateret forværring i tilstand. **B:** Komponenterne der indgår i det primære endepunkt i figur 24A [48]

## A HYPERION: Primary Endpoint Results

Addition of sotalercept to background PAH therapy within 12 months of diagnosis of PAH reduced the risk of clinical worsening in patients at intermediate-to-high risk for death, with a hazard ratio of 0.24.



## B

Variables	Sotalercept n=160	Placebo n=160
No. (%) with one or more events	17 (10.6)	59 (36.9)
<b>Components of the primary endpoint, no. (%)<sup>d</sup></b>		
Death from any cause <sup>e</sup>	7 (4.4)	6 (3.8)
Hospitalization ≥24 hours for worsening PAH	3 (1.9)	14 (8.8)
Atrial septostomy	0	0
Lung transplantation	0	0
Deterioration in performance in exercise testing because of PAH	8 (5.0)	46 (28.8)





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



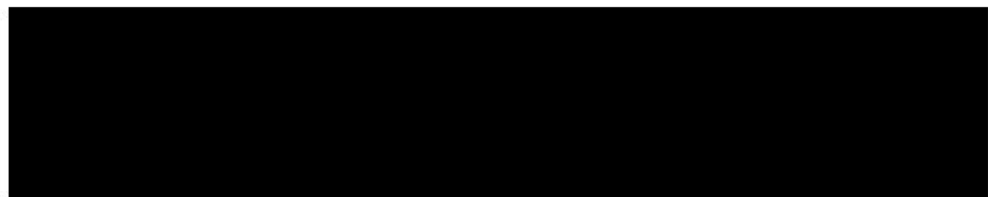
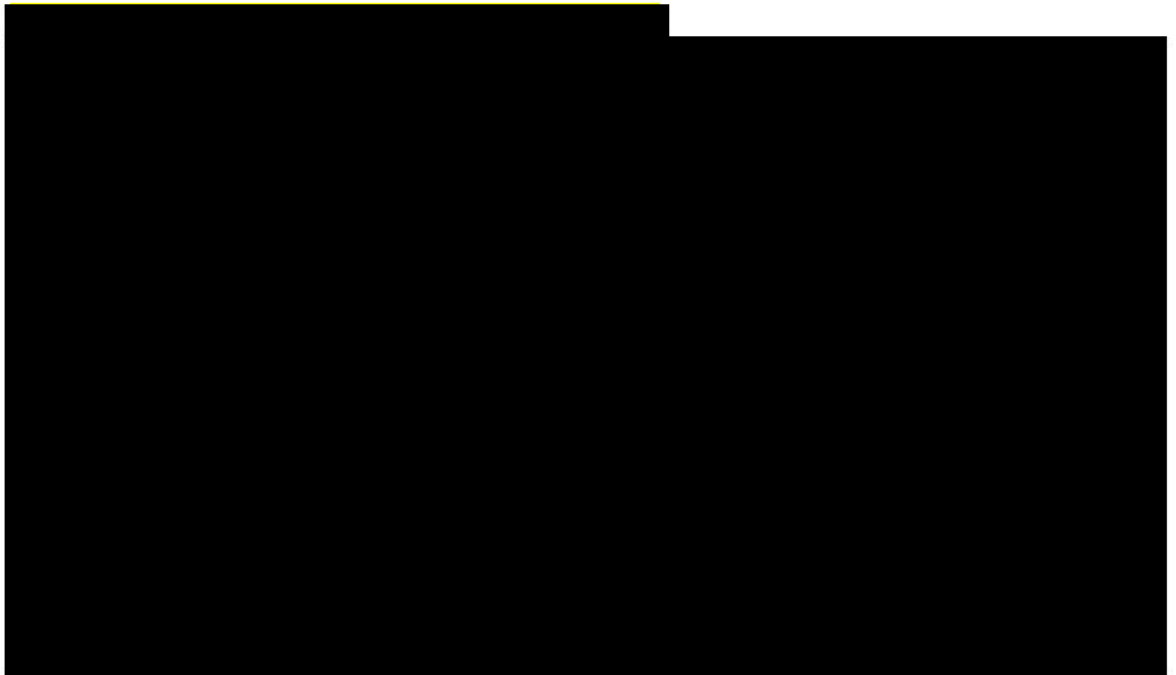
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



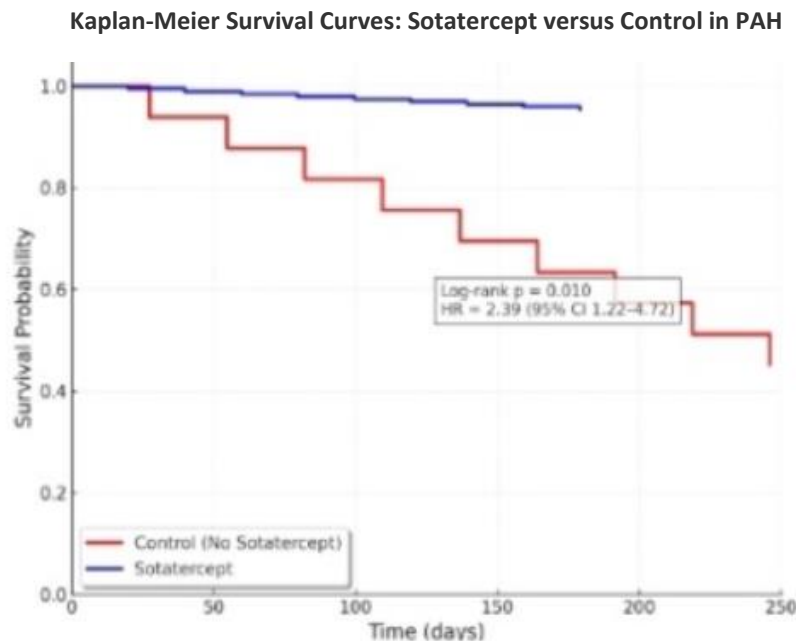
### **Real-world evidens for sotatercepts effekt på overlevelse**

Der forligger nu et retrospektivt real-world-studie af Naeem et al. 2026, hvor patienter, der har modtaget sotatercept, sammenlignes med en matchende PAH-patientgruppe, som primært er i 2-stofs-behandling [49]. Den samlede dødelighed i studiet var signifikant lavere i sotatercept-kohorten sammenlignet med kontrolgruppen (Figur 29). Blandt 346 matchede par forekom dødsfald hos 11 patienter (3,2 %), der modtog sotatercept mod 104 patienter (30,4 %) i kontrolgruppen, hvilket gav en absolut risikoreduktion på 27,2 % (95 % CI 22,0 %–32,4 %,  $p < 0,001$ ). Udover den signifikante lavere dødelighed, der var



forbundet med sotatercept, viste studiet med langtidsbehandling færre bivirkninger og reduceret behov for lungetransplantation sammenlignet med standardbehandling. Disse resultater underbygger evidensen fra kliniske forsøg og indikerer tydeligt, at sotatercept giver meningsfulde overlevelsese- og sikkerhedsfordele i praksis.

**Figur 29. Overlevelsedata fra retrospektivt studie for matchende PAH patienter, hvor sotatercept sammenlignes med kontrolarmen [49].**



*Kaplan-Meier demonstrerede superior overlevelse i sotatercept gruppen (95.5 % vs 45.2 % ved follow-up, log-rank  $p = 0.010$ ). Kilde: Naeem et al. 2026 [49].*

### **Ophør eller reduktion af prostacyclin-analoger for patienter der opnår lav-risiko status med sotatercept.**

Der foreligger nu endvidere data for, at patienter i behandling med sotatercept kan udtræde af selexipag-behandlingen uden at have forringelse af kliniske parametre. Ligeledes kan en andel af patienter også nedtrappes eller helt undvære parental prostacyclin [29]. Klinikere har undersøgt dette, da man har vurderet, at det vil skabe væsentlige forbedringer for patienternes livskvalitet at diskontinuere pumpeadministration og injektionssmerter samt at reducere bivirkningerne forbundet med selexipag-behandling. De-eskalering af baggrundsterapi hos sotatercept-patienter forsøges både nationalt og internationalt.

### **Opsummering af effekt-resultater**

På tværs af flere RCTs og metaanalyser har sotatercept vist:

- **Solid, tidlig og vedvarende reduktion i død og PAH-relateret morbiditet uanset intensiteten af baggrundsterapi**



- **Signifikante forbedringer i træningskapacitet og hæmodynamik**
- **Konsistente, klinisk betydningsfulde forbedringer i WHO FC og risiko-profil**
- **En håndterbar sikkerhedsprofil med forudsigelige monitoreringsbehov**

Disse resultater karakteriserer sotatercept som en reel sygdomsmodificerende behandling og repræsenterer et af de mest betydningsfulde fremskridt i PAH-behandling i årtier.

Sotatercept giver klinisk betydningsfulde forbedringer til patienter, der allerede er i baggrundsterapi, herunder patienter der er i to-stofs-behandling, men også patienter der modtager tre-stofs-behandling, hvori der indgår nogle af de mest potente tilgængelige behandlinger. Sotatercepts evne til at skabe forbedringer for patienter, der allerede er i maksimal terapi, understøtter behandlingens styrke og rationale om at benytte en intervention målrettet mod activin-signaleren i PAH.

Baseret på SOTERIA-studiets langtidsopfølgning understøttes den vedvarende effekt af sotatercept, som fra seneste interim-analyse nu har data udover **1** år.

Baseret på STELLAR, ZENITH og HYPERION studierne opnås følgende effektresultater ved tillæg af sotatercept hos PAH-patienter i forskellige kombinationer af PAH baggrundsterapi;

**1. Markant reduktion i morbiditet og mortalitet (på tværs af studier)**

Op til **76 % reduktion i risikoen** for død, transplantation eller PAH-relateret hospitalsindlæggelse.

**ZENITH-studiet** (højrisiko population) viste en **76 % reduktion** i det sammensatte endepunkt bestående af: *Død af alle årsager, Lungetransplantation og  $\geq 24$  timers hospitalsindlæggelse grundet forværring af PAH* sammenlignet med placebo. **HYPERION-studiet** viste en **76% reduktion** i et komposit-endepunkt bestående af: *død, PAH-relateret hospitalsindlæggelse, atrial septostomi, lunge-transplantation og PAH-relateret forværring i tilstand* sammenlignet med placebo.

**2. Markant forbedring i træningskapacitet (på tværs af studier)**

+40 meters i 6-minute walk distance (6MWD)

**3. Konsistente forbedringer i PAH hæmodynamiske markører (på tværs af studier)**

PVR: -  $-234.6 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  ( $-288.4$  to  $-180.8$ ) (fra STELLAR)

NT-proBNP:  $-441.6 \text{ pg/mL}$  ( $-573.5$  to  $-309.6$ ) (fra STELLAR)

Dette bekræfter en betydelig aflastning af højre ventrikel og en forbedring af den kardiopulmonale funktion.

**4. Konsistente forbedringer i WHO-FC (på tværs af studier) samt opretholdelse af WHO-FC over tid (SOTERIA)**



5. **Konsistent sikkerhedsprofil med kendte bivirkninger der forsat monitoreres:**  
Hæmoglobin-stigninger, thrombocytopeni, ikke- alvorlige blødninger og teleangiektasi.

## 7. Komparative analyser af effekt

STELLAR, ZENITH og HYPERION studierne har etableret effekten af sotatercept på en række morbiditets- og mortalitetsendepunkter uanset patienternes baggrundsterapi-status. Disse data understøttes af et real-world studie, der viser sotatercepts effekt på overlevelse ved tillæg til 2-stofs-behandling mod en matchende kontrolgruppe af PAH-patienter [49].

I Medicinrådets oprindelige vurdering af sotatercept blev der skelnet mellem effekt hos henholdsvis 2-stofs- og 3-stofs-patienter for at foretage sammenligninger med, hvad man anså som nuværende behandlingspraksis i Danmark. Mens rette komparator til sotatercept for 3-stofs-patienter har været vurderet at være placebo (tabel 11), anså Medicinrådet komparator for 2-stofs-patienterne for at være oralt (selexipag) eller parentalt prostacyclin (treprostinil).

### **Sammenligning af effekt hos 2-stofs patienter (sotatercept versus selexipag).**

Med henblik på at imødekomme Medicinrådets vurdering mht. behandling af 2-stofs-patienter forelagde vi i et svar til Medicinrådet af den 20. december 2024 en række beskrivende sammenligninger mellem sotatercept og selexipag til 2-stofs-patienter samt in række "in trial" analyser baseret på STELLAR. I tillæg til de allerede fremsendte data foreligger nu endvidere en "indirect treatment comparison" (ITC) mellem sotatercept (baseret på STELLAR- og ZENITH-studiet) og selexipag (baseret på GRIPHON- og TRACE-studiet).

Hertil kan nævnes, at GRIPHON-studiet med selexipag viste en 40 % reduktion i mortalitet/morbiditets events over tid [55], mens HYPERION-studiet med sotatercept viste en reduktion på 76 % i mortalitet og PAH-relateret klinisk forværring [48].

**Sammenligning af effekt hos 2-stofs-patienter (sotatercept versus intravenøst prostacyclin).** Med henblik på at imødekomme Medicinrådets vurdering mht. behandling af 2-stofs-patienter forelagde vi i førnævnte svar til Medicinrådet af den 20. december 2024 desuden en række beskrivende sammenligninger mellem sotatercept og treprostinil til 2-stofs-patienter samt in række "in trial" analyser baseret på STELLAR.

Af Medicinrådets vurderingsrapport fremgår det, at effekten af sotatercept ønskes sammenlignet med intravenøst prostacyclin på baggrund af data fra et Cochrane-review fra 2019, der indeholder et odds-ratio for mortalitet på 0.29 (CI 95%, 0.12;0.69). Data i dette Cochrane-review er imidlertid baseret på ældre (mere end 25 år gamle) studier, hvor



effekten af parental prostacyclin blev undersøgt med open-label fremgang hen over en behandlingsperiode på 12 uger. Efter dialog med de behandlende kardiologer vurderer vi, at der pt. ikke kan foretages retvisende ITCs af sotatercept mod epoprostenol og/eller treprostnil givet de meget afvigende studiepopulationer og studie designs (ofte single-arm design i tidligere studier af treprostnil), der har ligget til grund for etableringen af effekterne for parentale prostacycliner. De behandlende kardiologer henviser i stedet til, at sotatercept er det første behandlingsprincip i nyere tid, der har vist effekt på mortalitet, hvilket kun giver grund til at antage, at effekten *som minimum* vil være tilsvarende effekten af epoprostenol eller treprostnil hen over tid.

#### **Sammenligning af effekt hos 2-stofs-patienter (sotatercept versus sc treprostnil).**

I fravær af studier, der kan muliggøre ITC, kan vi for den komparative effekt mellem sotatercept og sc treprostnil henvise til et open-label single-arm studie, hvor man undersøgte op-titrering af sc treprostnil op til 30 ng/kg/min (i lighed med Dansk behandlingspraksis) [61]. Efter op-titrering over 16 uger fandt man forbedringer fra baseline i 6MWD (11.5 meter), cardiac index (0.3 l/min/m<sup>2</sup> (p < 0.0001)), PVR (PVR index of -2.7 mm Hg/min/m<sup>2</sup>/l (p < 0.0001)), mPAP of -4.0 mm Hg and TAPSE (-0.3 m/sec). Sikkerhedsprofilen viste, at 97 % af deltagerne fik infusionssmerter, 77 % havde tilfælde af diarre og 69 % oplevede hovedpine [61]. Studiet er fra 2016 og populationen består af 39 deltagere diagnosticeret med idiopatisk eller arvelig PAH, hvoraf 90 % er i 2-stofs-behandling. Studiepopulationen er således repræsentativ for den ønskede sammenligning specifikt for 2-stofs-patienter.

#### **7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne**

Vi henviser til afsnit 7.1.3.

#### **7.1.2 Syntesemetode**

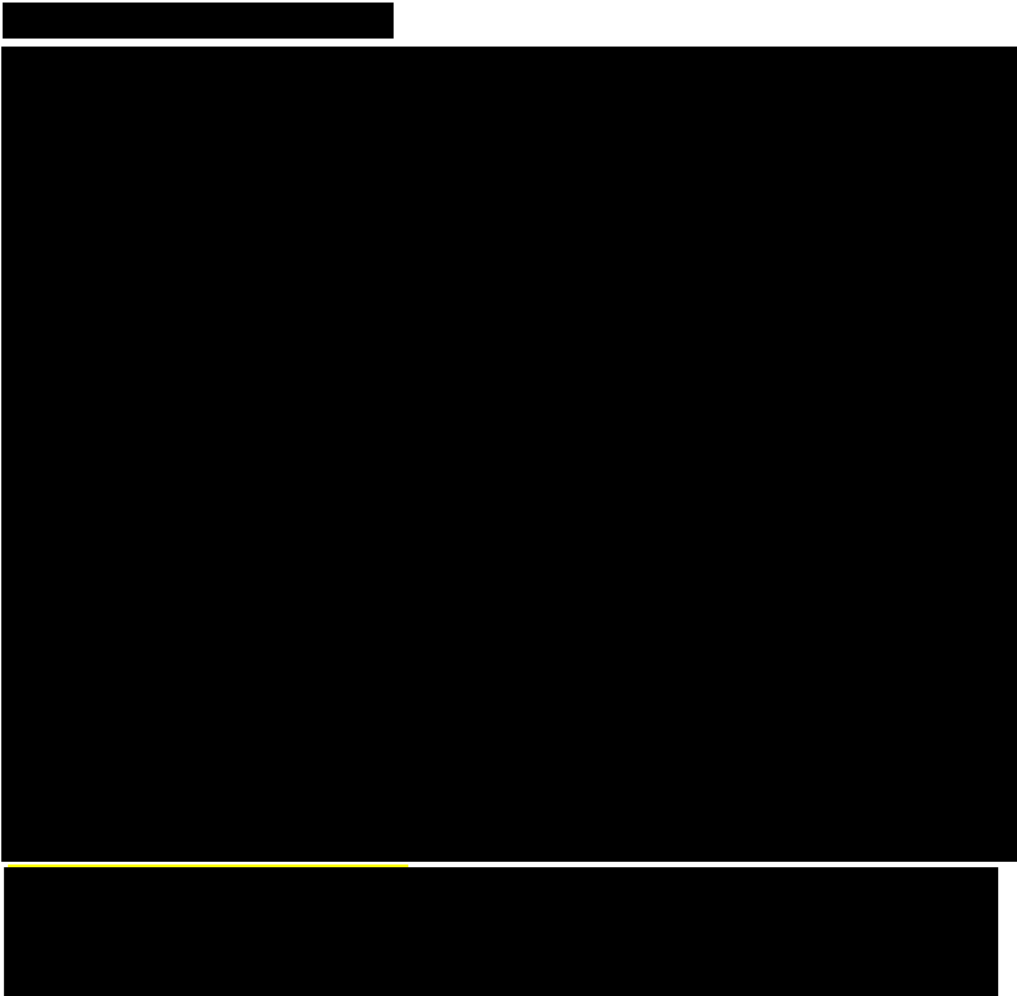
Vi henviser til appendiks K for Buchers metode.

#### **7.1.3 Resultater fra den komparative analyse**

##### **Sammenligning af effekt hos 2-stofs-patienter (sotatercept versus selexipag)**

På baggrund af resultater med sotatercept i STELLAR- og ZENITH-studierne og resultater med selexipag i GRIPHON- og TRACE-studierne er der foretaget en komparativ analyse ved en ujusteret Buchers metode. [REDACTED]

[REDACTED]





**Begrænsninger ved sammenligningen:** De pivotale STELLAR og GRIPHON studier blev gennemført med næsten et årtis mellemrum. Behandlingslandskabet og klinisk praksis har ændret sig markant i mellemtiden. Selvom Bucher-ITC er den mest hensigtsmæssige metode til sammenligning af disse studier, er den ikke uden begrænsninger. Selexipag-studiet adskiller sig fra sotatercepts STELLAR-studie fsva. studiedesign, inklusions- og eksklusionskriterier, behandlingsarme, baselinekarakteristika samt definition og måling af endepunkter. Alle indirekte sammenligninger bør derfor tolkes med forsigtighed.

I vurderingen af sotatercepts effekt sammenlignet med selexipag er det ligeledes relevant at nævne, at der nu foreligger data for, at patienter, der opnår "low-risk" kategorisering med sotatercept-behandling, kan udtræde af selexipag-behandlingen uden at have forringelse af kliniske parametre. Ligeledes kan en andel af patienterne også nedtrappes, eller helt undvære, parental prostacyclin [29]. Klinikere har undersøgt dette, da man har vurderet, at det vil skabe væsentlige forbedringer for patienternes livskvalitet at diskontinuere pumpe-administration samt reducere injektions-smerter og de bivirkninger der er forbundet med selexipag-behandling [29]. De-eskalering af baggrundsterapi hos sotatercept-patienter forsøges både nationalt og internationalt.

Desuden er der netop frigivet en metaanalyse resultater baseret på 6 RCTs med 1.686 PH-patienter, der viser at patienter i selexipag-behandlingen ikke opnår signifikante effekter på PVR og 6MWD i sammenligning med placebo-administration. Derimod finder de signifikante resultater for selexipag på reduktionen i NT-proBNP (WMD = -150.19 pg/mL;



95% confidence interval [CI] -185.88 to -114.51) og for hospitalisering relateret til forværring af PH (odds ratio [OR] = 0.63; 95% CI, 0.48-0.84) [62].

#### Sammenligning af effekt hos 3-stofs patienter (sotatercept versus placebo).

I tabellen herunder ses resultaterne af effektsammenligningerne fra STELLAR som er relevante for 3-stofs patienter.

**Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af sotatercept + BGT vs. BGT alene (STELLAR)**

Effektmål	Sotatercept + BGT (N=163)	BGT (N=160)	Resultat
<b>6MWD, ændring fra baseline til 24 uger</b>	<b>34.4 meter</b> 95 % CI: 33.0 til 35.5	<b>1.0 meter</b> 95 % CI: -0.3 til 3.5	<b>40.8 meter</b> 95 % CI: 27.5 til 54.1
<b>MCI, antal deltagere som møder MCI ved 24 uger</b>	<b>63/162</b> Procentvis: 38.9 % 95 % CI: 31.3 til 46.9	<b>16/159</b> Procentvis: 10.1 95 % CI: 5.9 til 15.8	<b>28,8% point</b>
<b>PVR, ændring fra baseline til 24 uger</b>	<b>-165.1 dyn · s/cm<sup>5</sup></b> 95 % CI: -176.0 til -152.0	<b>32.8 dyn · s/cm<sup>5</sup></b> 95 % CI: 26.5 til 40.0	<b>-234.6 dyn · s/cm<sup>5</sup></b> 95 % CI: -288.4 til -180.8
<b>WHO funktionsklasse, antal om falder i FC, 24 uger</b>	<b>48/163</b> Procentvis: 29.4 % 95 % CI: 22.6 til 37.1	<b>22/159</b> Procentvis: 13.8 % 95 % CI: 8.9 til 20.2	<b>15,6% point</b>
<b>Tid indtil klinisk forværring eller død (TTCW), data cut-off efter 70 uger</b>	<b>Hazard ratio: 0.16</b> 95% CI: 0.08 to 0.35		<b>84 % reduktion i risiko for død eller klinisk forværring i sammenligning med SOC</b>

#### 7.1.4 Effekt – resultater pr. [effektmål]

N/A



## 8. Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

### 8.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen

De effektdata, som anvendes i nærværende sundhedsøkonomiske model, er baseret på de statistiske analyser (data cut off: 6. December 2022) af patienter i WHO FC II og FC III fra STELLAR- og ZENITH-studiet.

#### 8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

For at informere om langsigtede dødelighedssandsynligheder af alle årsager per risikostratum blev parametriske regressionsmodeller tilpasset til langsigtede Kaplan-Meier (KM) overlevelseskurver. I base casen blev KM-kurver fra Rosenkranz et al. (2023) [50] benyttet da de tilknyttede baseline patientkarakteristika af kliniske eksperter blev anset for at være de mest sammenlignelige med STELLAR og ZENITH populationerne. KM-kurver fra Boucly et al. (2022) blev brugt i scenarieanalyser. Derudover blev antagelsen om proportional hazard testet for at se, om fælles tilpassede eller separat tilpassede parametriske modeller var det bedre valg til modellering af OS (for flere detaljer se Appendix D).

I modellen benyttes standard parametriske funktioner: eksponentiel, gamma, generaliseret gamma, Gompertz, log-logistisk, log-normal og Weibull. I begge arme var base casen baseret på Gompertz, mens scenarie analysen blev baseret på Weibull.

Udvælgelsen af parametriske overlevelsmodeller var baseret på klinisk ekspertudtalelse vedrørende de forventede langsigtede hazardmønstre, efterfulgt af vurdering af statistisk goodness-of-fit baseret på Akaike information criteria (AIC) og Bayesian information criteria (BIC) samt visuel inspektion. Blandt alle de fælles tilpassede parametriske fordelinger blev de afhængige Weibull- og Gompertz-modeller betragtet som de mest klinisk plausible pr. klinisk ekspertudtalelse (på trods af lidt højere AIC- og BIC-statistikker), da begge var forbundet med et stigende hazardmønster. Gompertz blev brugt i base casen, mens Weibull blev brugt i en scenarieanalyse.

For base-case analysen blev det desuden antaget, at baggrunds dødeligheden var ens i begge arme. I scenarieanalyser blev det undersøgt, at baggrunds dødeligheden ikke var ens mellem sotatercept + BGT og BGT alene armene, og at der dermed var en behandlingseffekt på dødelighed af alle årsager. De HR'er, der bruges til dette formål, er vist i tabel XII med scenarieanalyserne på side 96.

For overlevelse blev mortalitetsrisikoen inden for hver modelcyklus begrænset til ikke at være lavere end den alders- og kønsmatched generelle befolkningsdødelighed i Danmark. Life tables er hentet fra Danmarks Statistik [63].



### 8.1.1.1 Ekstrapolering af dødelighed

Ekstrapolering af dødelighedskurverne er angivet i tabellen nedenfor. En mere detaljeret beskrivelse kan findes i Appendix D.

**Table 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af dødelighed**

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Datainput	Rosenkrantz et al. 2023 [50].
Model	Fuld parametriske overlevelsmodeller: eksponentiel, gamma, generaliseret gamma, Gompertz, log-logistisk, log-normal og Weibull: Fuld parametriske overlevelsmodeller: eksponentiel, gamma, generaliseret gamma, Gompertz, log-logistisk, log-normal og Weibull.
Antagelse om proportionale hazard mellem intervention og komparator	Ja
Funktion med bedste AIC fit	Log-normal (alle risikogrupper – begge arme)
Funktion med bedste BIC fit	Log-normal (alle risikogrupper – begge arme)
Funktion med bedste visuelle fit	Log-logistisk (alle risikogrupper – begge arme)
Funktion med bedste fit i henhold til evaluering af udglattede hazard antagelser	Gompertz (for alle risikogrupper – begge arme)
Validering af valgte ekstrapolerede kurver (ekstern evidens)	Kliniske eksperter vurdering af klinisk plausibilitet
Funktion med den bedste fit i henhold til ekstern dokumentation	Ikke relevant
Valgt parameterfunktion i base case-analyse	Gompertz (for alle risikogrupper – begge arme)
Justering af baggrundsdødelighed med data fra Danmarks Statistik	Ja
Justering for behandlingsskift/overkrydsning	Nej
Antagelser om aftagende effekt	Nej



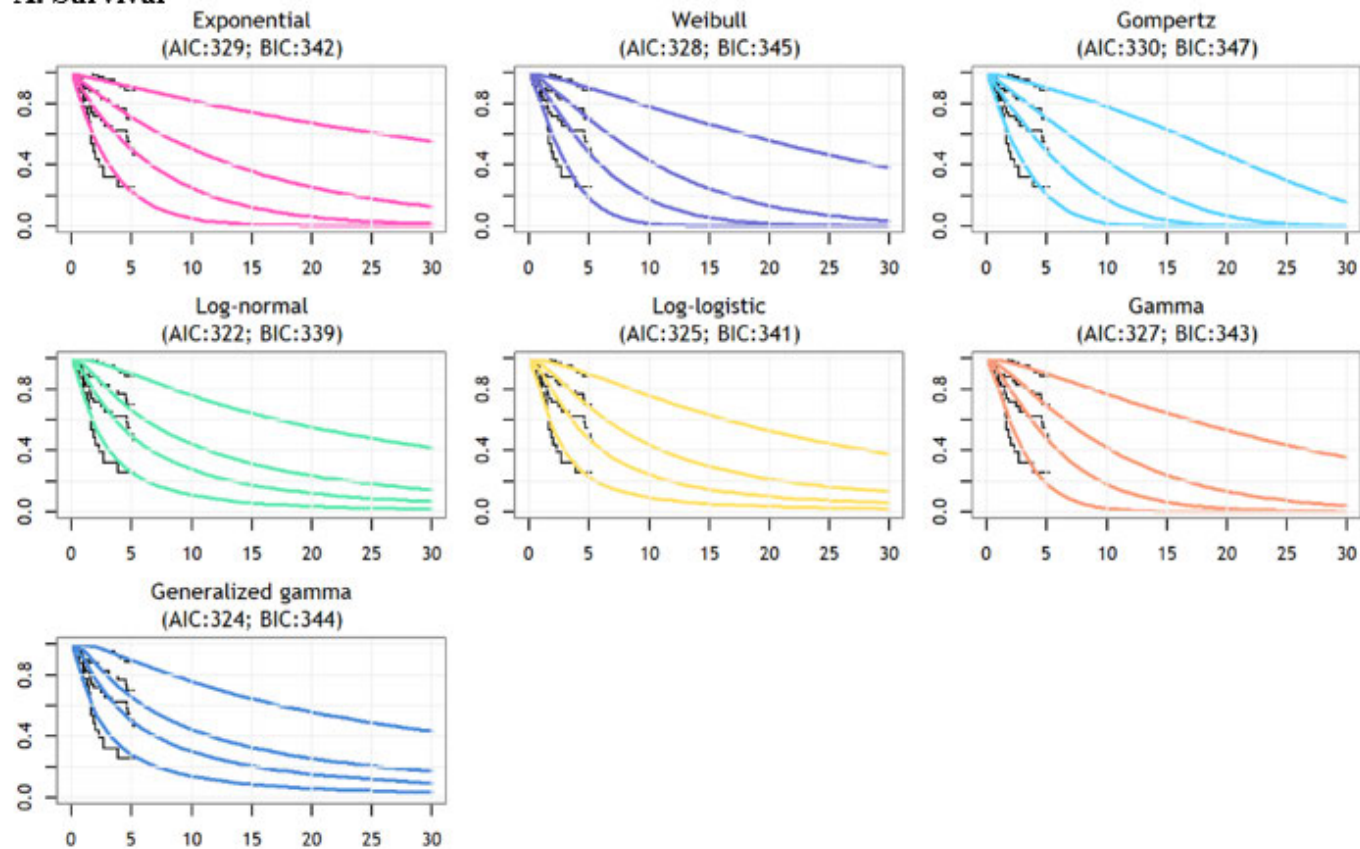
Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
	[redacted] figur 28).
Antagelser om kureringspunkt	Nej

Nedenfor er de fælles tilpassede ekstrapolerede kurver fra base case analysen præsenteret. Da den sundhedsøkonomiske model er baseret på risikostratificering, er der ikke forskel på brugen af ekstrapolerede kurver mellem intervention og komparator armen.



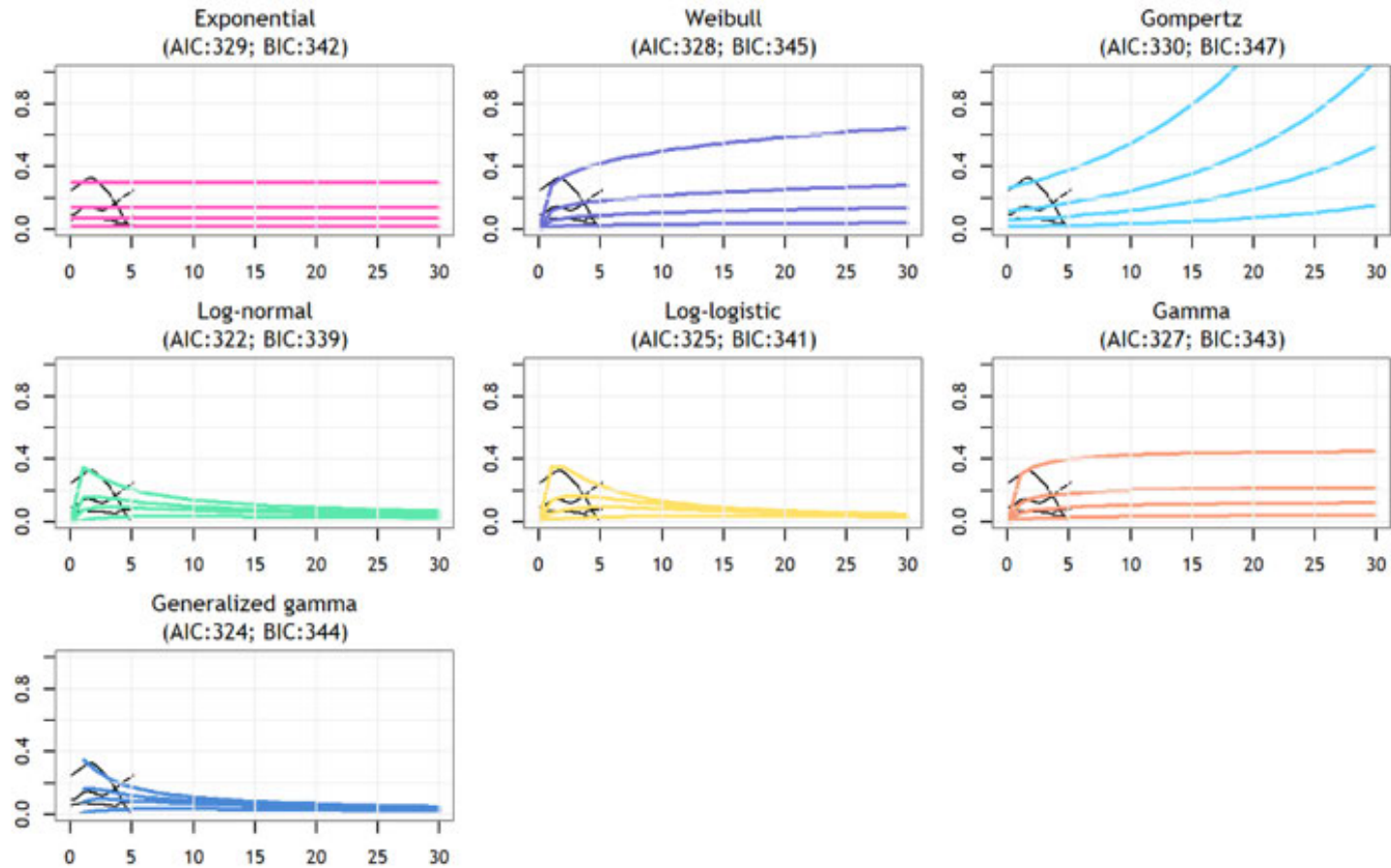
Figur 30. Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikospecifik overlevelse baseret på Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazardkurver

### A. Survival





## B. Hazards





Notes:

- (1) Risk strata were included as covariates in each of the parametric models above.
- (2) The x-axis refers to time in year since enrollment into COMPERA, whereas the y-axis refers to the cumulative proportion of patients alive (for section A) and hazards (for section B).
- (3) The transition probabilities from each risk stratum health state to death at time point  $t$  was estimated as: survival function at time  $t-1$  minus survival function at time  $t$ , divided by survival function at time  $t-1$ .

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion



### 8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

I den økonomiske model blev STELLAR og ZENITH data brugt til at informere om transitionssandsynligheder for overgange på tværs af de fire risikolag (lav risiko, mellem-lav risiko, mellem-høj risiko og høj risiko). Mere specifikt blev patients risiko status vurderet ud fra ERS guidelines tre gange i løbet af studiet; fra baseline til uge 3, fra uge 3 til 12, fra uge 12 til 24. På baggrund af disse observerede data blev der regnet kort- og langsigtede transitionssandsynligheder for hver risikostrata.

Grundet det meget lille antal transplantationshændelser i STELLAR og ZENITH (og begrænsede data i litteraturen generelt), blev eksterne data brugt til at informere transplantationsrelaterede modelinput. Specifikt blev sandsynligheden for lunge-/hjertetransplantation og post-transplantationsdødelighed opnået fra henholdsvis upublicerede COMPERA-registerdata fra den virkelige verden og publiceret litteratur [64].

De risiko specifikke transitionssandsynlighederne for død er i base casen baseret på data fra Rosenkranz et al. (2023), som bruger RWE fra COMPERA registret [50].

**Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model**

Helbredsstadie(fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference
Low risk	Intermediate-low risk	Kortsigtede transitionssandsynligheder (inden uge 24) er baseret på observeret patient data fra STELLAR og ZENITH, mens langsigtede transitionssandsynligheder (fra uge 24) er baseret på observerede STELLAR og ZENITH-data fra uge 12 til 24.  Risiko stratificeringen blev baseret på patienternes funktionsklasse, 6MWD og NT-proBNP mål.	STELLAR og ZENITH
	Intermediate-high risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	High risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	Post lunge/hjerte transplantation	Grundet manglet på data blev det antaget at sandsynligheden for var 0%. Denne antagelse er i overensstemmelse med 2022 ERS guidelines.	Antagelse



	Død	De risikospecifikke dødelighedssandsynligheder blev baseret på publiceret data fra COMPERA registret.	Rosenkranz et al. (2023)
Intermediate-low risk	Low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	Intermediate-high risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	High risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	Post lunge/hjerte transplantation	Grundet mangel på data blev det antaget at sandsynligheden er 0%. Denne antagelse er i overensstemmelse med 2022 ERS guidelines.	Antagelse
	Død	De risikospecifikke dødelighedssandsynligheder blev baseret på publiceret data fra COMPERA registret.	Rosenkranz et al. (2023)
Intermediate-high risk	Low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	Intermediate-low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	High risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	Post lunge/hjerte transplantation	På baggrund af COMPERA registret blev det vurderet at risiko for transplantation var 0,05%.	Upubliceret data fra COMPERA registret
	Død	De risikospecifikke dødelighedssandsynligheder blev baseret på publiceret data fra COMPERA registret.	Rosenkranz et al. (2023)
High risk	Low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH



	Intermediate-low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	Intermediate-high risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR og ZENITH
	Post lunge/hjerte transplantation	På baggrund af COMPERA registret blev det vurderet at risiko for transplantation var 0,07%.	Upubliceret data fra COMPERA registret
	Død	De risikospecifikke dødelighedssandsynligheder blev baseret på publiceret data fra COMPERA registret.	Rosenkranz et al. (2023)
Post lunge/hjerte transplantation	Død	Fra publiceret data blev det vurderet at sandsynligheden for død blandt post-transplanterede var 2,8%.	Bernstein et al. (2018)

I den sundhedsøkonomiske model blev transitionssandsynlighederne modelleret over to tidsperioder:

- 1) Kortsigtede transitionssandsynligheder, som dækkede de 24 uger i STELLAR og ZENITH studierne. Information om de kortsigtede transitionssandsynligheder blev baseret på observerede STELLAR-data ved besøg (dvs. antallet af patienter, der skiftede på tværs af risiko strata fra baseline til uge 3, fra uge 3 til 12, fra uge 12 til 24).
- 2) Langsigtede transitionssandsynligheder som dækker fra 24 uger indtil modellen stopper. I modellen var langsigtede transitionssandsynligheder baseret på de observerede STELLAR og ZENITH-data fra uge 12 til 24. Det blev antaget, at de langsigtede overgangssandsynligheder ville forblive konstante over tid i resten af modellens tidshorisont.

På grund af det lille antal patienter i STELLAR og ZENITH i høj risiko, blev data for begge behandlingsarme (dvs. sotatercept + BGT og BGT alene) samlet og anvendt på begge behandlingsarme i modellen, forudsat at der ikke ville være nogen forskel i transitionssandsynlighederne fra høj risiko mellem behandlingsarmene.

Nedenstående tabel viser de kortsigtede og langsigtede transitionssandsynlighederne per cyklus i den sundhedsøkonomiske model:



**Tabel IX: Kortsigtede og langsigtede transitionssandsynligheder anvendt i dem sundhedsøkonomiske model.**

Transition	Sotatercept + BGT				BGT alone			
	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
<b>From low risk to</b>								
Weeks 0 to 3	93,5%	6,5%	0,0%	0,0%	93,0%	7,0%	0,0%	0,0%
Weeks 3 to 12	91,1%	8,9%	0,0%	0,0%	77,5%	22,5%	0,0%	0,0%
Weeks 12 to 24	95,0%	5,0%	0,0%	0,0%	87,8%	9,8%	2,4%	0,0%
Week 24+**	95,0%	5,0%	0,0%	0,0%	87,8%	9,8%	2,4%	0,0%
<b>From intermediate-low risk to</b>								
Weeks 0 to 3	19,7%	75,8%	4,5%	0,0%	7,9%	77,8%	14,3%	0,0%
Weeks 3 to 12	35,8%	59,7%	4,5%	0,0%	13,3%	76,7%	10,0%	0,0%
Weeks 12 to 24	28,0%	64,0%	8,0%	0,0%	13,0%	68,1%	15,9%	2,9%
Week 24+**	28,0%	64,0%	8,0%	0,0%	13,0%	68,1%	15,9%	2,9%
<b>From intermediate-high risk to</b>								
Weeks 0 to 3	2,0%	29,3%	66,7%	2,0%	0,0%	9,5%	83,8%	6,7%
Weeks 3 to 12	8,5%	39,4%	52,1%	0,0%	0,0%	17,6%	70,3%	12,1%
Weeks 12 to 24	0,0%	43,2%	51,4%	5,4%	1,5%	12,1%	72,7%	13,6%
Week 24+**	0,0%	43,2%	51,4%	5,4%	1,5%	12,1%	72,7%	13,6%
<b>From high risk to*</b>								
Weeks 0 to 3	0,0%	0,0%	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%	58,3%	41,7%
Weeks 3 to 12	0,0%	14,3%	57,1%	28,6%	0,0%	8,3%	50,0%	41,7%
Weeks 12 to 24	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	62,5%	37,5%
Week 24+**	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	62,5%	37,5%

\* Due to the small number of patients in STELLAR and ZENITH that transitioned from high risk, data for both treatment arms (i.e., sotatercept + BGT and BGT alone) were pooled together and applied to both treatment arms in the model, assuming there would be no difference in TPs from high risk between the treatment arms. This assumption might be conservative (against sotatercept) because despite the small number of patients with high risk in STELLAR, the directly observed data suggests potential treatment benefit of sotatercept in patients with high risk.

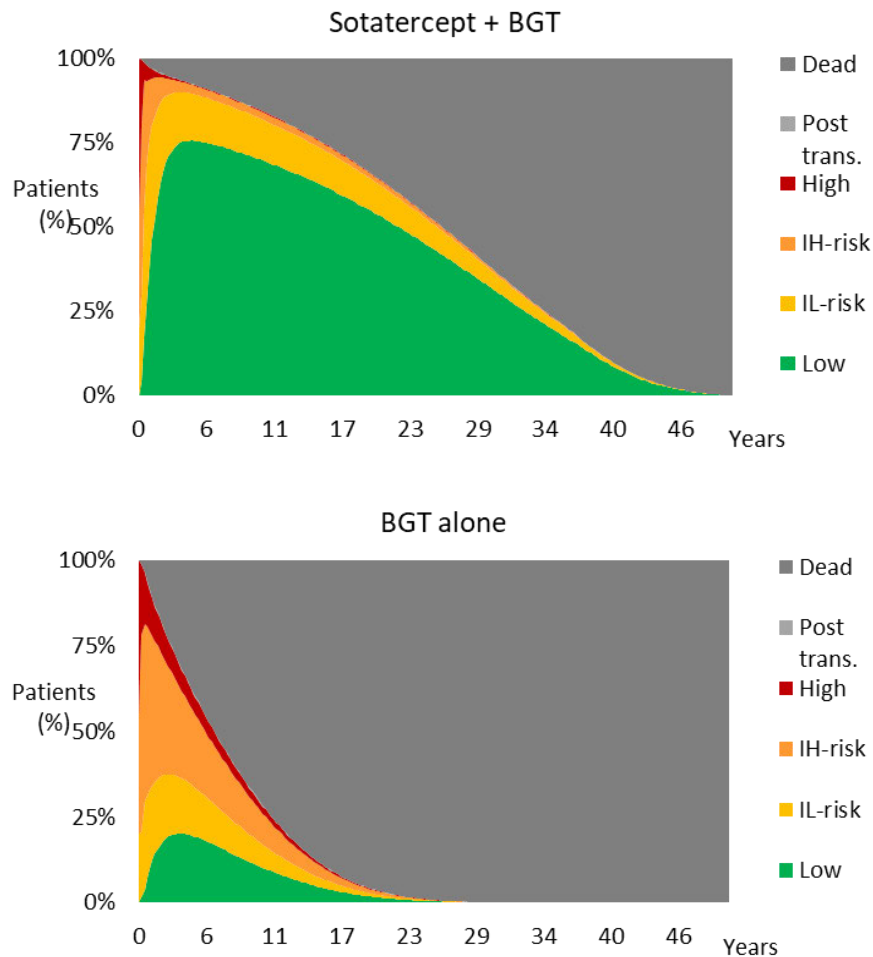
\*\* Observed STELLAR and ZENITH data from week 12 to 24 were used to inform the TPs beyond 24 weeks using the LOCF approach.

Abbreviation: BGT, BGT; LOCF, last observation carried forward



I Figur 31 angives andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus i et stablet diagram.

**Figur 31. Andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus (uden half-cycle correction) for sotatercept + BGT og BGT alene.**



Forkortelser: IH, intermediate-high; IL, intermediate-low; trans., transplanteret.

## 8.2 Præsentation af effektdata fra andre kilder

Idet der ikke er anvendt yderligere dokumentation, er afsnittet ikke relevant.

## 8.3 Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger

Idet efterfølgende behandlingslinjer er ens for intervention og komparator, er afsnittet ikke relevant.



## 8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

Alle antagelser vedrørende effekt i modellen er beskrevet ovenfor, og dermed er dette afsnit ikke relevant.

## 8.5 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier

I nedenstående tabel er medianværdierne ikke angivet. Dette skyldes, at dette mål ikke er relevant når patienter kan skifte ind og ud af helbredsstadierne. Derfor er det kun gennemsnitsværdierne for hhv. sotaterecept + BGT og BGT alene, som er angivet. Værdierne er ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion.

**Tabel 14. Estimer i modellen**

	Modelleret gennemsnit	Modelleret median	Observeret median fra STELLAR og ZENITH
Sotaterecept + BGT	15,23 år	N/A	N/A
BGT alene	6,10 år	N/A	N/A

I Tabel 15 præsenteres de modellerede gennemsnitlige behandlingstider og -tid i modellens helbredsstadier.

**Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion**

Behandling	Behandlingslængde [måneder]	Low risk [måneder]	Intermediat e-low risk [måneder]	Intermediat e-high risk [måneder]	High risk [måneder]	Post transplant [måneder]
Sotaterecept + BGT	182,7	142,1	30,6	8,5	1,4	0,1
BGT alene	73,2	20,0	17,5	28,3	7,2	0,2

# 9. Sikkerhed

## 9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation



Sikkerhedspopulationen udgør alle deltagere, der modtog  $1 \geq$  dosis af studiebehandlingen. Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele STELLAR studiet [28] og i 56 dage efter sidste dosis med sotatercept eller placebo. Disse hændelser blev fulgt indtil en tilbagevenden til baseline, opløsning eller data-cutoff-datoen. Alvorlige uønskede hændelser blev fulgt indtil ophør eller indtil hændelsen blev anset for at være kronisk eller stabil. I nedenstående tabel 16, fremgår sikkerhedshændelser registreret i den placebo-kontrollerede behandlingsperiode på 24 uger, som svarer til perioden for rapporteret effektdata. CTCAE-grad hændelser er ikke indsamlet i STELLAR studiet og dermed udeladt af tabellen.

**Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser. Monitorering af hændelser forekomne i STELLAR studiet i perioden fra baseline til 24 uger.**

	Sotatercept + BGT (N=163) (STELLAR studiet)	BGT alene (N=160) (STELLAR studiet)	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	733	563	N/A
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ uønskede hændelser, n (%)	138 (84,7)	140 (87,5)	-2,8 (-10,5 to 4,8)
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	30	52	N/A
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	23 (14,1 %)	36 (22,5 %)	-8,4 (-16,9 to 0,1)
Antal CTCAE-grad $\geq 3$ hændelser, n	N/A	N/A	N/A
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ CTCAE-grad $\geq 3$ hændelser <sup>§</sup> , n (%)	N/A	N/A	N/A
Antal bivirkninger, n	166	112	N/A
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ bivirkninger, n (%)	67 (41,1 %)	41 (25,6 %)	15,5 (5,2 to 25,5)



	Sotatercept + BGT (N=163) (STELLAR studiet)	BGT alene (N=160) (STELLAR studiet)	Forskel, % (95 % CI)
Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)	10 (6,1 %)	3 (1,9 %)	N/A
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	4 (2,5 %)	12 (7,5 %)	N/A
Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)	3 (1,8 %)	10 (6,3 %)	-4,4 (-9,5 to -0,1)

\* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

§ CTCAE v. 5.0 skal anvendes, hvis den er tilgængelig.

**Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser (STELLAR studiet, indsamlet fra baseline til uge 24)**

Uønskede hændelser	Sotatercept + BGT (N=163)		BGT (N=160)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Uønsket hændelse, n (%)	23 (14,1 %)	30	36 (22,5 %)	52
		Ingen alvorlige uønskede hændelser med frekvens $\geq$ 5 %		Ingen alvorlige uønskede hændelser med frekvens $\geq$ 5 %

\* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

### Opsummering på sikkerhedsdata

Overordnet set, er sotatercept veltolereret som tillægsbehandling til BGT, og man ser i STELLAR studiet, at færre end 2 % af patienterne, der modtager sotatercept ophører



behandlingen pga. bivirkninger eller dødsfald. I den dobbelt-blændende placebo-kontrollerede behandlingsperiode på 24 uger observeres ingen dødsfald i sotatercept-gruppen, mens seks dødsfald forekommer hos patienterne i BGT.

De mest forekomne uønskede hændelser ( $\geq 10\%$  ved uge 24 for begge behandlingsarme) var covid-19, hovedpine, kvalme, diarre, næseblødning, træthed og svimmelhed. Telangietasi forekom hos 10,4 % af patienterne der modtog sotatercept og hos 3,1 % af patienterne, der modtog placebo.

Uønskede hændelser af speciel interesse er opgivet i Appendiks E. De mest forekomne uønskede hændelser af speciel interesse var blødninger (primært ikke- alvorlige næseblødninger eller blødning fra tandkød), telangietasi, trombocytopeni, øget hæmoglobin og øget blodtryk. Hverken trombocytopeni eller øget hæmoglobin ledte til ophør af studiet [28].

#### Uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model

Da uønskede hændelser ikke er inkluderet i den sundhedsøkonomiske model, er nedenstående tabel ikke udfyldt.

**Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model**

Uønskede hændelser	Intervention	Komparator

N/A

## 9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model

I den sundhedsøkonomiske model er der ikke medtaget sikkerhedsdata. Dette skyldes de sammenlignelige sikkerhedsresultater mellem sotatercept + BGT og BGT alene i STELLAR (Severe AE: 8,0 % vs. 13,1 %, absolut forskel: -5,1 % [95 % CI: - 12,2 til 1,6]; Serious AE: 14,1% vs. 22,5%, absolut forskel: -8,4% [95% CI: -16,9 til 0,1]), hvilket udligner omkostninger og HRQoL-tab forbundet med AE'er mellem behandlingsarme. Da der ikke er anvendt sikkerhedsdata fra ekstern litteratur i den sundhedsøkonomiske model, er afsnittet ikke relevant.



Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter

Uønskede hændelser	Intervention (N=x)			Komparator (N=x)			Forskel, % (95 % CI)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
N/A								



# 10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
EuroQol (EQ)-5D-5L	STELLAR (Database cutoff date of August 26, 2022). EQ-5D-5L værdier haves for baseline og uge 24.  ZENITH (Studiet afsluttet før tid grundet overvældende effekt ved IA) Den mediane opfølgingsvarighed var 10,6 måneder (0,3–26,1) i sotatercept-gruppen og 7,1 måneder (0,7–24,2) i placebogruppen).  EQ-5D-5L værdier er opsamlet løbende og vises her for baseline og uge 24.	Instrumentet anvendes både til at belyse den helbredsrelaterede livskvalitet og til at beregne nytteværdier

## 10.1 Helbredsrelateret livskvalitet [opret et underafsnit for hvert af de anvendte instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet]

### 10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

I STELLAR og ZENITH blev alle helbredsrelaterede livskvalitetsdata rapporteret ved baseline og igen ved uge 24 ved studiets afslutning.

Vi har valgt at præsentere data på EQ-5D-5L, da det er det eneste parameter for livskvalitet, som indgår i den sundhedsøkonomiske model.

I fase 2 studiet med sotatercept (PULSAR) blev livskvalitet målt ved brug af CAMPHOR og SF-36. Dette studie fandt ingen signifikant forskel mellem de to arme. På baggrund af disse resultaterne forventes der ikke at være en ændring i helbredsrelateret livskvalitet over tid.

EQ-5D-5L er et generisk valideret instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet. Det består af fem spørgsmål, der berører fem dimensioner af helbredsrelateret livskvalitet: Bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter og ubehag samt angst og depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L inkluderer



desuden en graderet (0-100) horisontal skala Visuel Analog Skala (VAS), hvorpå deltagerne kan angive deres generelle helbredstilstand på tidspunktet for opgørelsen. EQ-5D-5L blev brugt til at beregne health utilities, der anvendes i de sundhedsøkonomiske analyser [65]. Instrumentet er anvendt på den tilsigtede måde, og hverken studiedesignet eller det valgte instrument vurderes at kunne være kilde til fejl eller bias.

### 10.1.2 Dataindsamling

**STELLAR studiet:** I studiet rapporterede patienterne helbredsrelateret livskvalitetsdata ved baseline og igen ved uge 24. De betyder, at der kun er én post-baseline vurdering i behandlingsperioden, nemlig ved studiets afslutning. Ifølge protokollen blev EQ-5D-5L kun registreret ved baseline og i uge 24, som vist i tabel 21. I tabel 21 ses i øvrigt den forventede fuldførelsesrate samt raten af manglende værdier for EQ-5D-5L data for både sotatercept+BGT og BGT alene. Som det ses i tabellen, er andelen der fuldførte generelt sammenlignelig mellem de to grupper. Ved uge 24 havde 109 patienter i sotatercept + BGT gruppen udfyldt EQ-5D-5L, hvilket giver en fuldførelsesrate på 66,9 %. I BGT gruppen endte 104 med at fuldføre, hvilket giver en fuldførelsesrate på 65,0 %. Da manglende fuldførelse skyldes, at deltagere er *missing by design*, hvor årsagerne er relateret til død, tilbagetrækning eller intet besøg planlagt. I STELLAR studiets dobbelt-blændet placebo-kontrollerede periode på 24 uger, blev der registreret seks døde i BGT armen, men ingen døde i BGT+sotatercept-armen. Vi har ingen yderligere information om årsag til ikke fuldførelse. Vi har heller ikke viden om den forventede fuldførelsesrate ved uge 24. Dog var baseline karakteristika for deltagere, der ikke fuldførte, sammenlignelige i de to arme, og det forventes derfor ikke at have skævvredet resultaterne. Patientkarakteristika for de to arme kan ses i detaljer i Appendix F.

**ZENITH:** Patienterne udfyldte EQ-5D-5L-spørgeskemaet ved screening, ved besøg 1/baseline, besøg 5, besøg 9/uge 24 samt ved hvert fjerde efterfølgende besøg i den dobbeltblindede, placebokontrollerede behandlingsperiode, samt ved EOT- og EOS-besøgene. Baselineværdien blev defineret som den sidste EQ-5D-5L-indeksscore før dosering på eller før besøg 1 (før dosering). Ændringen fra baseline i den samlede indeksscore ved uge 24 blev beregnet. EQ-5D-5L-indeksscoren var et sekundært endepunkt, der blev testet hierarkisk for at vurdere behandlingens effekt på HRQoL, forudsat at >50 % af ændringerne fra baseline var tilgængelige; ellers blev der udelukkende præsenteret deskriptiv statistik.

EQ-5D-5L-analyserne blev udført i populationen for patientrapporterede outcomes (PRO) efter intention-to-treat-princippet, defineret som alle randomiserede patienter, der havde mindst én gyldig vurdering for det relevante endepunkt og havde modtaget mindst én dosis af studiemedicinen. Ved uge 24 havde 49 patienter i sotatercept + BGT gruppen udfyldt EQ-5D-5L, hvilket giver en fuldførelsesrate på 57 %. I BGT gruppen endte 40 patienter med at fuldføre, hvilket giver en fuldførelsesrate på 47 %. Da manglende fuldførelse skyldes, at deltagere er *missing by design*, hvor årsagerne er relateret til død, tilbagetrækning, intet besøg planlagt eller tidligt afslutning af studiet efter overvældende efficacy ved IA. Der blev ikke foretaget imputation af manglede data.



**Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse (STELLAR)**

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering (FAS*)	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
<b>STELLAR trial</b>				
<b>Baseline</b>	Sotatercept + BGT: 163 BGT: 160	Sotatercept + BGT: 38 (23,3 %) BGT: 34 (21,3%)	Sotatercept + BGT: 163 BGT: 160	Sotatercept + BGT: 125 (76,7%) BGT: 126 (78,7%)
<b>Uge 24</b>	Sotatercept + BGT: 163 BGT: 160	Sotatercept + BGT: 54 (33,1%) BGT: 56 (35,0%)	N/A	Sotatercept + BGT: 109 (66,9% af FAS*) BGT: 104 (65,0% af FAS*)
<b>ZENITH trial</b>				
<b>Baseline</b>	Sotatercept + BGT: 86 BGT: 86	Sotatercept + BGT: 18 (21 %) BGT: 14 (16 %)	Sotatercept + BGT: 68 BGT: 72	Sotatercept + BGT: 68 (79 %) BGT: 72 (84 %)
<b>Uge 24</b>	N/A	Sotatercept + BGT: 37 (43 %) BGT: 46 (53 %)	N/A	Sotatercept + BGT: 49 (57 % af FAS*) BGT: 40 (47 % af FAS*)

\*FAS = Full Analysis Set Population

### 10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet i STELLAR studiet

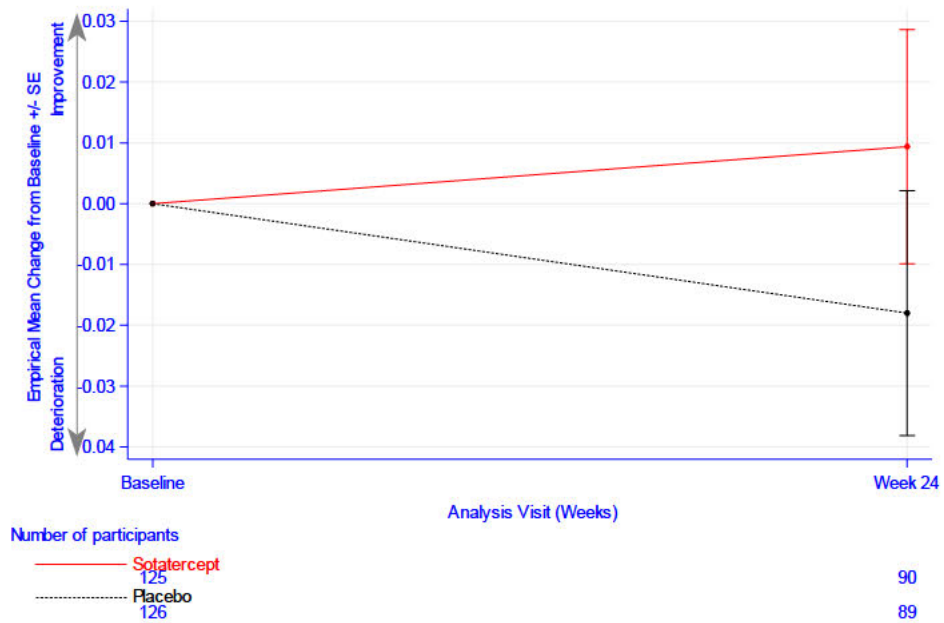
Den gennemsnitlige ændring i helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L indeksscore fra baseline til uge 24 var sammenlignelig mellem sotatercept + BGT-gruppen og BGT-gruppen, og forskellen var ikke statistisk signifikant (Tabel 22). På EQ-5D-5L VAS scoren var den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 24 dog statistisk signifikant forskellig mellem de to arme – favoriserende sotatercept-gruppen med en forskel på 5,20 (0,52;9,93)  $p=0,030$  (se Figur 32 og Tabel 22).



#### 10.1.4 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet i ZENITH studiet

Der er, grundet den lave fuldførelsesprocent for helbredsrelateret livskvalitets mål, ikke foretaget statistiske analyser af forskellen mellem de to behandlingsarme. Udviklingen i ændringen i EQ-5D-5L indeksscore og EQ-5D-5L VAS score kan ses i figur 34 og 35. EQ-5D-5L VAS scoren var efter 24 uger 12,073 i sotatercept + BGT-gruppen, mens den var 7,889 hos BGT-gruppen (figur 35). Da studiet blev afsluttet tidligt pga. den overvældende effekt på det primære endepunkt (mortalitet og morbiditet), har den statistiske power været kompromitteret, og dermed kan der ikke statistisk konkluderes på resultaterne for resterende endepunkter, herunder udviklingen i livskvalitet.

Figur 32. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L indeksscore (STELLAR)

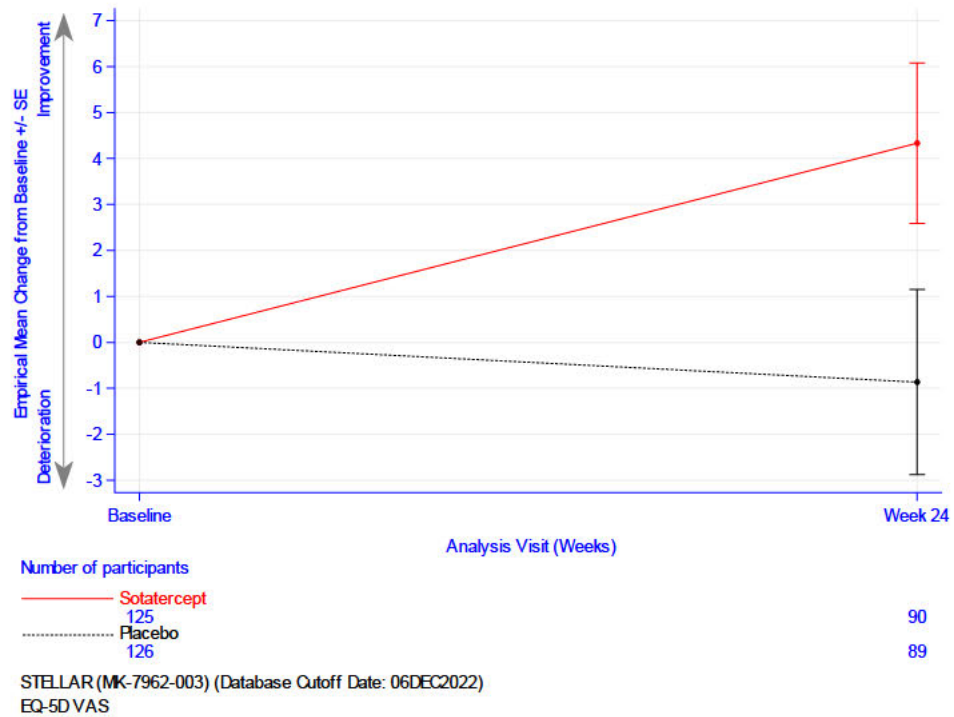


STELLAR (MK-7962-003) (Database Cutoff Date: 06DEC2022)

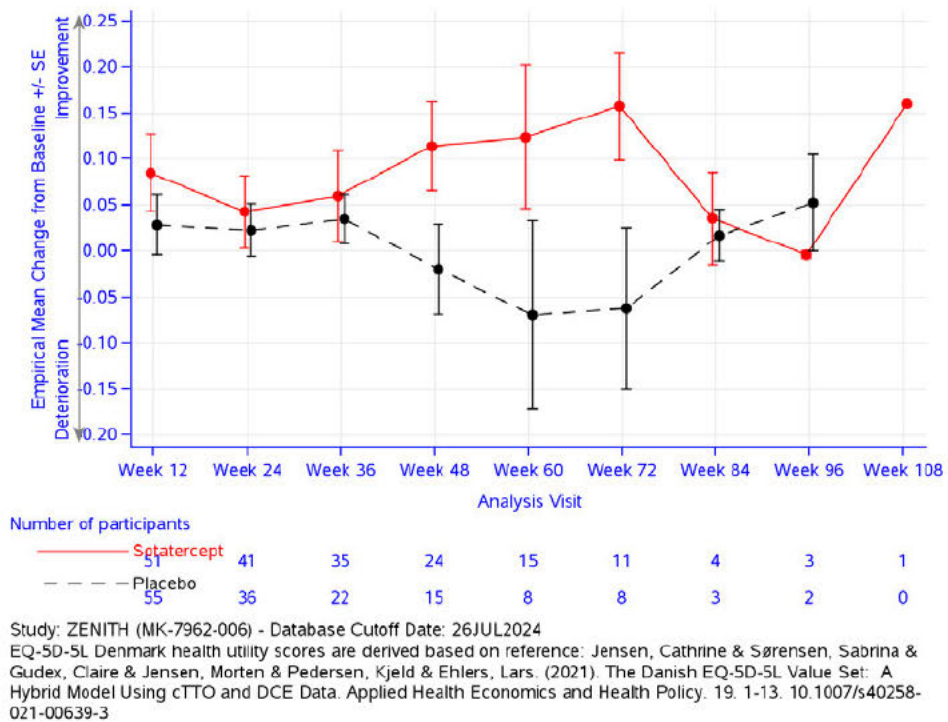
EQ-5D-5L Denmark health utility scores are derived based on reference: Jensen, Cathrine & Sørensen, Sabrina & Gudex, Claire & Jensen, Morten & Pedersen, Kjeld & Ehlers, Lars. (2021). The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. Applied Health Economics and Health Policy. 19. 1-13. 10.1007/s40258-021-00639-3



Figur 33. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L VAS (STELLAR)

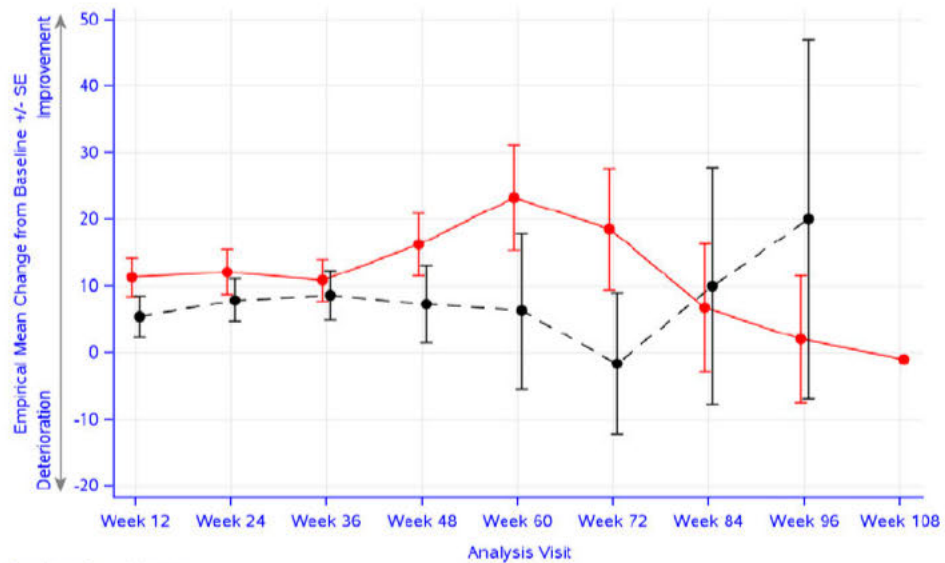


Figur 34. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L indeksscore (ZENITH)





Figur 35. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L VAS (ZENITH)



Number of participants

	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48	Week 60	Week 72	Week 84	Week 96	Week 108
Sotatercept	51	41	35	24	15	11	4	3	1
Placebo	55	36	22	15	8	8	3	2	0

Study: ZENITH (MK-7962-006) - Database Cutoff Date: 26JUL2024  
EQ-5D VAS

Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet baseret på EQ-5D-5L indeksscore og EQ-5D-5L VAS

STELLAR trial

	Sotatercept + BGT		BGT alene		Intervention vs. Komparator
	N	Middelværdi (SD)	N	Middelværdi (SD)	Forskel (95 % CI) p-værdi
<b>Baseline</b> (indeksscore)	125	0,833 (0,180)	126	0,831 (0,201)	N/A
<b>Uge 24</b> (indeksscore)	109	0,855 (0,186)	104	0,831 (0,174)	N/A
<b>Ændring fra baseline til uge 24</b> (indeksscore)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Baseline</b> (VAS)	125	68,5 (17,82)	126	68,9 (19,01)	N/A



	Sotatercept + BGT		BGT alene		Intervention vs. Komparator
<b>Uge 24</b> (VAS)	109	72,9 (18,10)	104	67,2 (20,08)	N/A
<b>Ændring fra baseline til uge 24</b> (VAS)		4,33 (95% CI: 0,94;7,78)		-0,86 (95% CI: 4,28; 2,55)	5,20 (0,52;9,93) p=0,030

**ZENITH trial:**

	Sotatercept + BGT		BGT alene		Intervention vs. Komparator
	N	Middelværdi (SD)	N	Middelværdi (SD)	Forskel (95 % CI) p-værdi
<b>Baseline</b> (indeksscore)	68	0,701 (0,268)	72	0,771 (0,243)	N/A
<b>Uge 24</b> (indeksscore)	49	0,775 (0,297)	40	0,853 (0,142)	N/A
<b>Ændring fra baseline til uge 24</b> (indeksscore)		N/A		N/A	N/A
<b>Baseline</b> (VAS)		N/A		N/A	N/A
<b>Uge 24</b> (VAS)	41	N/A	36	N/A	N/A
<b>Ændring fra baseline til uge 24</b> (VAS)		12,073 (21.468)		7,889 (19.039)	N/A



**STELLAR + ZENITH (pooled):**

	Sotatercept + BGT		BGT alene		Intervention vs. Komparator
	N	Middelværdi (SD)	N	Middelværdi (SD)	Forskel (95 % CI) p-værdi
<b>Baseline</b> (indeksscore)	193	0,787 (0,223)	198	0,809 (0,219)	N/A
<b>Uge 24</b> (indeksscore)	158	0,830 (0,229)	144	0,837 (0,166)	N/A
<b>Ændring fra baseline til uge 24</b> (indeksscore)		0,020 (0,207)		-0,006 (0,185)	N/A
<b>Baseline</b> (VAS)		N/A		N/A	N/A
<b>Uge 24</b> (VAS)	131	N/A	125	N/A	N/A
<b>Ændring fra baseline til uge 24</b> (VAS)		6.756 (18.520)		1.656 (19.347)	N/A

## 10.2 Nyttelværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Livskvalitetsdata i modellen er baseret på EQ-5D-5L data fra STELLAR og ZENITH.

### 10.2.1 Beregning af nytteverdier

For hver arm i STELLAR og ZENITH studierne er EQ-5D-5L gennemsnitsværdier estimeret for hvert helbredsstadie (low risk, intermediate-low risk, intermediate-high risk og high risk). Disse EQ-5D-5L data fra STELLAR og ZENITH er konverteret til populationsbaserede utility-værdier ved brug af danske præferencevægte [66]. Alle utility-værdier blev lavet deskriptivt.



Udviklingen i livskvalitet er justeret i modellen for at tage højde for det naturlige fald i livskvalitet som følge af stigende alder. De aldersrelaterede disutilities, som er benyttet i modellen er baseret på Medicinrådets metodevejledning [67]. Den generelle befolknings-utility blev estimeret ved hver modelcyklus gennem tidshorisonten ved en multiplikativ metode, hvor nytteværdierne anvendt i den sundhedsøkonomiske model vægtes med et justeringsindeks baseret på den generelle danske befolknings populationsnormer opdelt på alder.

### 10.2.1.1 Mapping

I det der ikke er anvendt mapping er afsnittet ikke relevant.

### 10.2.2 Beregning af disutility-værdier

Da uønskede hændelser ikke er inkluderet i modellen er disutility værdier ikke medtaget.

### 10.2.3 Resultater af nytteværdier

Tabellerne nedenfor opsummerer nytteværdi-resultaterne for henholdsvis STELLAR og ZENITH. De danske EQ-5D-5L nytteværdier er beregnet ved hjælp af den danske værdi-algoritme og det tilhørende værdisæt som publiceret af Jensen et al. 2021 [66].

**Table 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]**

	Resultater [Q1 og Q3]	N	SD	Instru- ment	Anvend- t takst (værdi angivet)	Kommentarer
<b>Nytteværdier</b>						
<b>STELLAR:</b>						
Low risk Uge 24	0,902 [0,854- 1,000]	104	0,109	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Intermediate- low risk Uge 24	0,822 [0,776- 0,952]	69	0,186	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Intermediate- high risk Uge 24	0,708 [0,632- 0,924]	23	0,296	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
High risk Uge 24	0,641 [0,468- 0,823]	6	0,217	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
<b>Nytteværdier</b>						



	Resultater [Q1 og Q3]	N	SD	Instrum ent	Anvend t takst (værdi angivet)	Kommentarer
<b>ZENITH:</b>						
Low risk Uge 24	0,951 [0,924- 1,000]	12	0,058	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Intermediate- low risk Uge 24	0,837 [0,772- 0,928]	27	0,151	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Intermediate- high risk Uge 24	0,810 [0,801- 0,952]	42	0,224	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
High risk Uge 24	0,765 [0,632- 0,865]	3	0,120	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
<b>Nytteværdier</b>						
<b>STELLAR + ZENITH (pooled):</b>						
Low risk Uge 24	0,907 [0,873- 1,000]	116	0,106	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Intermediate- low risk Uge 24	0,826 [0,774- 0,942]	96	0,176	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
Intermediate- high risk Uge 24	0,774 [0,685- 0,926]	65	0,254	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.
High risk Uge 24	0,682 [0,483- 0,823]	9	0,192	EQ-5D- 5L	DK	Estimat er baseret på middelværdi af begge studiearme.



### 10.3 Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt

Som beskrevet ovenfor er livskvalitetsdata i ansøgningen og modellen baseret på EQ-5D-5L data fra STELLAR og ZENITH. Derfor er afsnittet ikke relevant.

#### 10.3.1 Studiedesign

N/A

#### 10.3.2 Dataindsamling

N/A

#### 10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

N/A

#### 10.3.4 Resultater for nytteværdier

N/A

Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

N/A

Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer
-------------------------	------------	--	-------------

N/A



# 11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger

## 11.1 Lægemidler - intervention og komparator

Omkostningerne i denne analyse er estimeret ud fra et begrænset samfundsperspektiv, hvorfor kun direkte sundhedsrelaterede omkostninger og patientomkostninger er medtaget, herunder:

- Lægemiddelpris og administrationsomkostninger for sotatercept og baggrundsbehandling.
- Omkostninger til sygdomshåndtering
- Omkostninger forbundet med hospitalisering, lunge/hjerte transplantation og død
- Patientomkostninger

Modellen anvender omkostninger fra år 2024. Omkostninger, der er rapporteret i tidligere år, er justeret til 2023-priser ved hjælp af forbrugerprisindekset [68].

Modellen antager, at alle patienter ville modtage PAH-behandling, indtil de gennemgår en lunge-/hjertertransplantation eller dør.

Lægemiddelomkostninger for hvert enkelt lægemiddel blev estimeret som produktet af prisen pr. tablet og antallet af anvendte tabletter pr. modelcyklus baseret på måldosis for hvert enkelt lægemiddel. Doseringsoplysninger for BGT'er og sotatercept blev opnået fra henholdsvis individuelle lægemiddelordinationsoplysninger og forsøgsprotokollen i STELLAR-studiet.

Vægtbaseret behandlingsomkostninger blev i modellens base case beregnet ud fra en gennemsnitlig vægt på 77,6 kg (standardafvigelse: 17,50), baseret på Medicinrådets vurderingsrapport.

Det er også muligt i modellen af vælge en alternativ gennemsnitlig vægt på 70,1 kg (standardafvigelse: 17,30), baseret på STELLAR non-USA studiepopulation (dvs. ekskl. patienter fra USA). Baseret på denne middelværdi blev tilfældige patientvægte genereret under forudsætning af en log-normal fordeling og ved anvendelse af 10.000 iterationer. Efterfølgende blev andelen af patienter, der krævede en hætteglasstørrelse på 45 mg, 60 mg, 90 mg og 120 mg sotatercept, afledt af disse simulerede patientvægte. De simulerede patientvægte viste, at størstedelen af patienterne ville modtage 45 mg dosis (49,09%) eller 60 mg dosis (37,61%), mens kun 13,02% ville modtage 90 mg dosis, og meget få patienter ville få en 120 mg dosis (0,28%). Dette stemmer overens med forventningerne til brugen blandt danske PAH patienter. Endvidere blev der ikke antaget noget spild af lægemidler ved estimering af lægemiddelomkostningerne.

Lægemiddelomkostninger og pakningsoplysninger for hvert lægemiddel blev indhentet fra danske offentlige kilder, "medicinpriser.dk" [69].



Tabel 26. Lægemidler anvendt i modellen

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
<b>Sotatercept</b>	45 mg	100%	Hver 3. Uge	Nej
	60 mg	100%	Hver 3. Uge	Nej
	90 mg	100%	Hver 3. Uge	Nej
	120 mg	100%	Hver 3. Uge	Nej
<b>Bosentan</b>	125 mg	100%	2 gange dgl.	Nej
<b>Ambrisentan</b>	10 mg	100%	1 gange dgl.	Nej
<b>Macitentan</b>	10 mg	100%	1 gange dgl.	Nej
<b>Sildenafil citrate</b>	25 mg	100%	3 gange dgl.	Nej
<b>Tadalafil</b>	20 mg	100%	1 gange dgl.	Nej
<b>Riociguat</b>	3 mg	100%	3 gange dgl.	Nej
<b>Epoprostenol</b>	500 mg	100%	1 gang dgl. (kontinuerlig infusion)	Nej
<b>Treprostinil</b>	20 mg	100%	1 gang dgl. (kontinuerlig infusion)	Nej
<b>Treprostinil</b>	20 mg	100%	1 gang dgl. (kontinuerlig infusion)	Nej
<b>Iloprost</b>	10 mg	100%	7,5 gange dgl. (gns)	Nej
<b>Selexipag</b>	2 mg	100%	2 gange dgl.	Nej
<b>Komparator (baggrundsterapi)</b>	N/A	N/A	N/A	N/A

## 11.2 Lægemiddelomkostninger - co-administration

Co-administration er ikke relevant i denne model.



### 11.3 Administrationsomkostninger

Alle lægemidler i modellen som blev administreret enten intravenøst (IV) eller subkutan (SC) fik tilføjet en administrationsomkostning. For både IV og SC behandlinger er der tilføjet en omkostning på 2.446 DKK pr. administration. Denne administrationsomkostning blev tilføjet hvert besøg uanset antallet af infusioner.

Foruden administration til IV infusion tilføjes i modellen også en engangsomkostning til anlæggelsen af centralt venekateter (6.907 DKK), samt en engangsomkostning til anlæggelse af en implanteret pumpe, en såkaldt i.v. pumpe (2.446 DKK). I modellen antages at 50% af patienter på IV PCA vil få anlagt et venekateter og indopereret en IV pumpe. For behandlinger administreret oralt eller inhaleret blev der ikke tilføjet nogle omkostninger i modellen.

**Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen baseret på data fra sundhedsdatastyrelsen**

Administrationstyp e	Frekvens	Enhedsomk ostning [DKK]	DRG-kode	Reference
i.v.-infusion	Pr. besøg	2.446	DRG05MA08	Takstvejledning DRG 2026. Sundhedsdatastyrelsen [70]. Diagnose: (DI270)Essenti el pulmonal arteriel hypertension.  Procedure: (BWAA60)M ediceringivning ved intravenøs injektion.
	Pr besøg	2.446	DRG05MA08	Takstvejledning DRG 2026. Sundhedsdatastyrelsen. Diagnose: (DI270)Essenti el pulmonal arteriel hypertension.  Procedure: (BWAA31)M ediceringivning ved subkutan injektion.
i.v. pumpe	Pr. Pumpe	2.446	DRG05MA08	Takstvejledning DRG 2026. Sundhedsdatastyrelsen. Diagnose: (DI270)Essenti el pulmonal arteriel hypertension.  Procedure: (KQXE75)Indsættelse af



Administrationstyp e	Frekvens	Enhedsomk ostning [DKK]	DRG-kode	Reference
				subkutan implanterbar infusionspumpe.
<b>Anlæggelse af centralt venekateter</b>	Pr. Anlæggels e	6.907	DRG05MA08	Takstvejledning DRG 2026. Sundhedsdatastyrelsen. Diagnose: (DI270)Essenti el pulmonal arteriel hypertension.  Procedure: (BMBZ51)Anlæggelse af centralt venekateter (CVK).

## 11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering

I nedenstående tabel er angivet ressourceforbruget ved behandling opdelt på de fire risikostrata som er i modellen. Sygdomshåndtering omfattede pleje modtaget af patienter med PAH ud over aktiv behandling, typisk gennem ambulante besøg. Udgifter til sygdomshåndtering blev anvendt, så længe patienterne forblev i live, varierende efter helbredstilstand. Forværring af risikostrata forventedes at være forbundet med øget udnyttelse af rutinepleje og forbedring af risikostrata forbundet med reduceret udnyttelse. PAH-relaterede rutinemæssige plejeomkostninger blev indhentet fra de eksisterende diagnostiske relaterede grupper (DRG'er). Det blev antaget, at 'post-transplanterede' patienter havde samme rutinemæssige plejeomkostninger som højrisikopatienterne.

**Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen**

Aktivitet	Frekvens pr. år	Enhedsom kostning [DKK]	DRG-kode	Reference
<b>Low og intermediate low risk</b>				Takstvejledning DRG 2026. Sundhedsdatastyrelsen. Diagnose: (DI270)Essentiel pulmonal arteriel hypertension.
Ambulante besøg	1	2.446	DRG05MA08	(AAF22)Ambulant besøg
Elektrodiagra m	1	2.446	DRG05MA08	(ZZ3925)EKG
6MWD test	1	2.232	DRG05PR04	(ZZ5080B)6-minutters gangtest, meter



Aktivitet	Frekvens pr. år	Enhedsom kostning [DKK]	DRG-kode	Reference
Ekkokardiogram	1	2.232	DRG05PR04	(UXUC80)Transtorakal ekkokardiografi
Biomarkører: BNP eller NT-proBNP	1	2.446	DRG05MA08	(BMBA00)Venepunktur
Hæmoglobin måling	1	2.232	DRG05PR04	(ZZ4299)Blodprøvetagning
cMRI	0,125	2.638	DRG30PR02	(UXMC80)MR-skanning af hjertet
CPET	0,125	3.330	DRG05PR08	(ZZ4130)Lungefunktionsundersøgelse, spirometri
RHC	0	19.269	DRG05MP54	(KTFC00)Højresidig hjertekaterisation
<b>Intermediate high risk</b>				Takstvejledning DRG 2026. Sundhedsdatastyrelsen. Diagnose: (DI270)Essentiel pulmonal arteriel hypertension.
Ambulante besøg	1	2.446	DRG05MA08	(AAF22)Ambulant besøg
Elektrodiagram	1	2.446	DRG05MA08	(ZZ3925)EKG
6MWD test	1	2.232	DRG05PR04	(ZZ5080B)6-minutters gangtest, meter
Ekkokardiogram	1	2.232	DRG05PR04	(UXUC80)Transtorakal ekkokardiografi
Biomarkører: BNP eller NT-proBNP	1	2.446	DRG05MA08	(BMBA00)Venepunktur
Hæmoglobin måling	1	2.232	DRG05PR04	(ZZ4299)Blodprøvetagning
cMRI	0,125	2.638	DRG30PR02	(UXMC80)MR-skanning af hjertet
CPET	0,125	3.330	DRG05PR08	(ZZ4130)Lungefunktionsundersøgelse, spirometri



Aktivitet	Frekvens pr. år	Enhedsom kostning [DKK]	DRG-kode	Reference
RHC	0,5	19.269	DRG05MP54	(KTFC00)Højresidig hjertekaterisation
High risk				Takstvejledning DRG 2026. Sundhedsdatastyrelsen. Diagnose: (DI270)Essentiel pulmonal arteriel hypertension.
Ambulante besøg	2	2.446	DRG05MA08	(AAF22)Ambulant besøg
Elektrodiagram	2	2.446	DRG05MA08	(ZZ3925)EKG
6MWD test	2	2.232	DRG05PR04	(ZZ5080B)6-minutters gangtest, meter
Ekkokardiogram	2	2.232	DRG05PR04	(UXUC80)Transtorakal ekkokardiografi
Biomarkører: BNP eller NT-proBNP	2	2.446	DRG05MA08	(BMBA00)Venepunktur
Hæmoglobin måling	2	2.232	DRG05PR04	(ZZ4299)Blodprøvetagning
cMRI	0,25	2.638	DRG30PR02	(UXMC80)MR-skanning af hjertet
CPET	0,25	3.330	DRG05PR08	(ZZ4130)Lungefunktionsundersøgelse, spirometri
RHC	1	19.269	DRG05MP54	(KTFC00)Højresidig hjertekaterisation

Frekvens reference: Dansk klinisk ekspert. Abbreviations: 6MWD, 6-minutes walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; cMRI, cardiac magnetic resonance imaging; CPET, cardiopulmonary exercise testing; NTproBNP, N-terminal pro b-type natriuretic peptide; RHC, right heart catheterization.

Nedenfor præsenteres de totale årlige omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen.

**Tabel X: Totale årlige omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen**



Sygdomsstadie	Totale årlige omkostninger (DKK)	Omkostninger pr 12. uge (DKK)	Reference
Lav risiko	14.780	4.092,15	Frekvens*DRG takst (se tabel 31)
Mellem lav risiko	14.780	4.092,15	Frekvens*DRG takst (se tabel 31)
Mellem høj risiko	24.414,5	6.397,91	Frekvens*DRG takst (se tabel 31)
Høj risiko	48.829	12.235,83	Frekvens*DRG takst (se tabel 31)
Post transplantation*	48.829	12.235,83	Antagelse

\*Det er antaget at patienter post transplantation vil have samme omkostninger til sygdomshåndtering som patienter i høj risiko.

## 11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Der er ikke inkluderet omkostninger relateret til håndtering af bivirkninger i modellen. Dette skyldes at STELLAR studiet ikke fandt nogen forskel på forekomsten af bivirkninger i de to arme, og dermed ville omkostningerne ikke være forskellig i de to grupper.

Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser

DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
N/A	

## 11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

Efterfølgende behandlingsomkostninger er ikke medtaget i modellen.

Tabel 30. Lægemiddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
N/A				

## 11.7 Patientomkostninger

Indirekte patientomkostninger associeret med administration af behandling og kontrolbesøg/opfølgning er inkluderet i modellen baseret på Medicinrådets metodehåndbog og katalog for enhedsomkostninger [46, 71].



### 11.7.1 Omkostninger forbundet med behandling

Baseret på den gennemsnitlige timeløn (efter skat) er enhedsomkostningen 200 kr. pr. time når patienter modtager behandling. For at opnå de indirekte patientomkostninger forbundet med IV eller SC administration af behandling er timeprisen blevet ganget med antallet af timer som patienten har brugt på at dette. Derudover blev en enhedsomkostning på 140 kr. brugt på at estimere de gennemsnitlige transportomkostninger for hver administration.

### 11.7.2 Omkostninger forbundet med opfølgning og monitorering

Patientomkostninger associeret med monitorering og opfølgning blev udregnet på samme måde som behandlingsadministration. Patientomkostningen pr. time (200 kr.) blev ganget med antallet af timer brugt til sygdomshåndtering/opfølgning i de forskellige risiko strata for at udregne den totale omkostning pr. patient i hvert helbredsstadie. Transportomkostningen blev ganget med den ugentlige frekvens for ressourceforbrug i de forskellige risiko strata (se tabel 28).

Det totale tidsforbrug forbundet med behandling og monitorering er angivet i tabellen nedenfor.

**Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen**

Aktivitet	Tidsforbrug
IV og SC behandling	0,50 timer
Elektrokardiogram	0,2 timer
6MWD test	0,5 timer
Ekkokardiogram (EKG)	1 time
Biomarkører: BNP eller NT-ProBNP	0,2 timer
Hæmoglobin-måling	0,2 timer
cMRI	1 time
CPET	1 time
RHC	4 time



## 11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulans rehabilitering og palliativ pleje)

Da PAH er en progressiv sygdom, er det forventeligt, at patienterne med forværring bliver indlagt. Derfor er der i modellen medtaget en omkostning pr. PAH indlæggelse baseret på DRG-taksten vedr. Mellem Kardiologisk Samedagsudredningspakke (DRG05SP03 2026) identificeret ved hjælp af DRG-interaktiv. I modellen er der medtaget en omkostning pr. indlæggelse på DKK 11.995.

Grundet dødeligheden blandt PAH patienter er der i modellen medtaget en omkostning forbundet med død. Omkostninger til terminal pleje er baseret på DRG-takst vedr. palliativ behandling fra sundhedsdatastyrelsen (DRG05MA08 2026, (DI270)Essentiel pulmonal arteriel hypertension, (BXBA)Specialiseret palliativ indsats). I modellen er der tilføjet en engangsomkostning på DKK 34.244, der dækker over 14 dages terminal pleje (14\*2.446 DKK). Omkostningen er påført som engangsomkostning til patienter, der dør i hver modelcyklus.

Foruden død vil en række patienter modtage hjerte og/eller lungetransplantation. Ingen lunge-/hjertertransplantation er antaget efter patienten er fyldt 60 år. I modellen er medtaget en omkostning baseret på DRG-taksten for lungetransplantation (DRG26MP07 2026, (DI270)Essentiel pulmonal arteriel hypertension, (KGDG30)Lungetransplantation fra levende donor) på DKK 1.073.816. Omkostningen er påført som engangsomkostning til patienter, der bliver transplanteret i hver modelcyklus.

# 12. Resultater

## 12.1 Fortolkning af omkostningseffektiviteten

I forhold til fortolkningen af omkostningseffektiviteten ved behandling med sotatercept er det væsentligt at have for øje, at de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) fluktuerer betydeligt afhængigt af de antagelser, der indgår i modellen. Derfor bør ICER'en som beslutningsstøtteværktøj for vurderingen af sotatercept præsenteres som et kontinuum af scenarier indenfor hvilke, ICER'en for sotatercept kan befinde sig. Denne tilgang blev også anvendt af Medicinrådet i forbindelse med vurderingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som (neo)adjuverende behandling af triple negativ brystcancer (TNBC). I dette tilfælde valgte Medicinrådet at lave 2 hovedanalyser, der netop havde til formål at *"præsentere resultaterne af to scenarier som et spænd, hvor omkostningseffektiviteten af pembrolizumab i kombination med kemoterapi kan befinde sig inden for"* [72].

I vurderingen af omkostningseffektiviteten er der en række scenarier, som vil være relevante i en dansk kontekst og som derfor er indarbejdet i den sundhedsøkonomiske model som mulige scenarieanalyser, der kan til- og fravælges.



### 12.1.1 Gennemgang af mulige scenarier til ICER-kontinuum

Nedenfor følger en kort gennemgang af de forskellige scenarier og deres indvirkning på QALY-gevinsten og omkostningerne forbundet med sotatercept.

**1. Overlevelsesparadoks:** Sotatercept er en tillægsbehandling og, når den tillægges etableret baggrundsbehandling og samtidigt i signifikant grad forlænger levetiden og forbedrer livskvaliteten, opstår det såkaldte overlevelsesparadoks: længere overlevelse medfører flere sundhedskontakter og højere akkumulerede omkostninger, hvilket kan få interventionen til at fremstå dyrere, fordi den virker. Det er metodologisk og etisk problematisk at lade dette paradoks straffe en behandling, hvis formål netop er at holde patienter i live og forbedre deres velbefindende. Da en væsentlig del af omkostningsforskellen mellem armene er drevet af overlevelse, er det rimeligt at præsentere et scenarie, hvor interventionsomkostningen ikke belaster den ekstra levetid, som interventionen selv genererer. Der er således indarbejdet et scenarie i den sundhedsøkonomiske model, der inkluderer lægemiddelomkostningen fuldt ud i den periode, hvor patienter i begge behandlingsarme overlever (fælles overlevelse). I de ekstra leveår, som kun forekommer i sotatercept-armen, anvendes i stedet omkostningsniveauet for baggrundsbehandlingen (dvs. totalomkostninger minus sotatercept-omkostningerne). Hermed undgås, at ICER'en skævvrides af omkostninger, som kontrolarmen aldrig møder. At ekskludere eller nedjustere overlevelsesrelaterede omkostninger i et sådant scenarie er ikke et forsøg på at ignorere ressourceforbrug. Det er en måde at belyse, at omkostningseffekt-metodikken utilsigtet kan komme til at straffe behandlinger, der leverer det mest ønskværdige kliniske udfald; flere leveår med bedre livskvalitet.

**2. Seponering:** MSD har været i dialog med de behandlende kardiologer med henblik på at få udformet seponeringskriterier (jf. afsnit 3.4.1). Der kan tages højde for den mulige indvirkning af dette ved at vælge en af seponeringsfunktionerne i modellen, der illustrerer scenarier, hvori det antages, at nogle patienter med tiden vil stoppe på behandlingen grundet uacceptable bivirkninger eller manglende klinisk effekt. De to seponeringsfunktioner i modellen bygger på hhv. data fra STELLAR-studiet og ekspertinput og varierer mht. hvor stor en andel af patienterne, der seponeres og hvor ofte seponeringen foretages. Seponeringsfunktionerne påvirker både omkostningerne og QALY-gevinsten.

**3. Dynamisk prissætning:** Dette scenarie afspejler, at patentet for sotatercept ikke løber i hele tidsperioden (40 år) i modellen. Det må antages, at generiske versioner bliver tilgængelige efter ca. 10 år, hvilket typisk vil resultere i en betydelig prisreduktion. Da sotatercept forlænger overlevelsen, kan patienter forblive på behandlingen i længere tid, og anvendelse af en generisk pris efter år 10 sikrer, at livstidsomkostningerne ikke overvurderes. Dette scenarie stemmer overens med almindelige HTA-praksisser og giver en mere præcis præsentation af omkostningseffektivitet på lang sigt.

**4. Hjemmeadministration:** Med sotatercept er det muligt, at patienterne administrerer behandlingen i hjemmet, hvorved der frigives ressourcer på hospitalet. Det skal i den forbindelse bemærkes, at hjemmeadministration har vist sig at fungere godt for de danske patienter, der allerede nu er i behandling med sotatercept efter ansøgning om individuel



ibrugtagning. I modellen er der således mulighed for at vælge et scenarie, der kaster lys over sparede omkostninger ved hjemmeadministration.

**5. Vial sharing:** Da sotatercept administreres vægtbaseret kan der være tilfælde, hvor den fulde dosis ikke administreres af én patient og kan anvendes til behandlingen af en anden patient. I 'vial sharing' scenariet, der er indarbejdet i modellen, er det muligt at anskueliggøre konsekvensen for lægemiddelomkostningerne ved hhv. at til- eller fravælge mulighed for spild.

I tabel XI nedenfor er udvalgte scenarier i ICER-kontinuumet angivet. I vores base case har vi taget højde for overlevelsesparadokset og antaget dynamisk prissætning samt hjemmeadministration af sotatercept. Disse er valgt, da de vurderes at være realistiske scenarier i en dansk kontekst samt henset til, at det giver en relativt balanceret ICER, der hverken ligger i den mest pessimistiske eller optimistiske ende mht. estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY. Vi har således ikke inkluderet seponering, prisrabat eller vial sharing i base case.



Tabel XI. Uddrag af ICER kontinuum

	Scenarieanalyser medtaget:						ICER (DKK)
	Seponering	Prisrabat	Vial sharing	Dynamisk prissætning	Hjemmeadministration af sotatercept	Overlevelsesparadoks medregnet	
Øvre grænse	Ja (0,5% over 52 uger)	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	1.294.413
	Ja (0,5% over 52 uger)	Nej	Nej	Ja	Ja	Ja	1.199.194
<b>Base case</b>	<b>Nej</b>	<b>Nej</b>	<b>Nej</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>593.600</b>
	Nej	50%	Nej	Ja	Ja	Ja	349.031
Nedre grænse	Nej	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja	211.169



## 12.2 Oversigt over base case

I modellens base case estimeres sotatercept + BGT at øge overlevelsen med 9,13 år og QALYs med 9,21 sammenlignet med BGT alene over en 40-årig tidshorizont. Sotatercept + BGT forventes at øge omkostningerne med DKK 5.469.210 i forhold til BGT alene, hvilket resulterer i en ICER på 593.600 DKK/QALY.

Nedenfor er modellens hovedkomponenter gengivet.

**Tablet 32. Oversigt over base case**

Funktion	Beskrivelse
Komparator	Baggrundsterapi
Modeltype	Markov-model
Tidshorizont	40 år (livstid)
Behandlingslinje	Efter 2- eller 3-stofsbehandling.
Måling og vurdering af helbredseffekter	Helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-5L i studierne STELLAR og Zenith. Danske præferencevægte blev anvendt til at estimere nytteværdier (HSUV'er)
Inkluderede omkostninger	Lægepris og administrationsomkostninger Omkostninger til sygdomshåndtering Terminale omkostninger, transplantationsomkostninger og omkostninger til hospitalisering. Patientomkostninger
Dosering af lægemiddel	Vægtbaseret
Gennemsnitlig tid i behandling	Livstid for begge arme.
Parametrisk funktion for OS	Gompertz
Medtagelse af spild	Nej
Gennemsnitlig tid i models helbredstadier	
Lav risiko	Sota + BGT: 19,25 år BGT: 2,13 år
Mellem-lav risiko	Sota + BGT: 3,82 år



Funktion	Beskrivelse
	BGT: 1,78 år
Mellem-høj risiko	Sota + BGT: 0,93 år
	BGT: 2,81 år
Høj risiko	Sota + BGT: 0,14 år
	BGT: 0,71 år
Post transplantation	Sota + BGT: 0,01 år
	BGT: 0,02 år
Død (gennemsnitlig tid til død)	Sota + BGT: 15,64 år
	BGT: 32,34 år

### 12.2.1 Base case-resultater

I tabellen nedenfor er base case resultaterne præsenteret.

**Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater**

	Sotatercept + BGT	BGT alene	Forskel
Lægemiddelomkostninger (DKK)	8.602.433	3.333.653	5.268.781
Administration (DKK)	25.125	29.948	-4.823
Omkostninger til sygdomshåndtering (DKK)	236.119	133.888	102.232
Patientomkostninger (DKK)	282.332	154.013	128.319
Omkostninger til hospitalisering (DKK)	2.233	10.782	.8.549
Omkostninger til transplantation (DKK)	2.256	7.378	-5.123
Omkostninger til palliativ pleje (DKK)	15.188	26.816	-11.628
<b>Samlede omkostninger (DKK)</b>	<b>9.165.587</b>	<b>3.696.478</b>	<b>5.469.210</b>
Leveår (low)	11,84	1,67	10,17
Leveår (Intermediate low)	2,55	1,46	1,09
Leveår (Intermediate high)	0,71	2,36	-1,65



	Sotatercept + BGT	BGT alene	Forskel
Leveår (High)	0,12	0,60	-0,48
Leveår (post transplantation)	0,00	0,02	-0,01
<b>Totale leveår</b>	<b>15,23</b>	<b>6,10</b>	<b>9,13</b>
QALY (low)	11,47	1,61	9,86
QALY (Intermediate low)	2,16	1,23	0,94
QALY (Intermediate high)	0,55	1,80	-1,25
QALY (high)	0,08	0,40	-0,32
QALY (post transplantation)	0,00	0,01	-0,01
<b>Totale QALYs</b>	<b>14.27</b>	<b>5,05</b>	<b>9,21</b>
<b>Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår</b>		<b>DKK 599.353</b>	
<b>Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		<b>DKK 593.600</b>	

Figur 36 illustrerer betydningen af prisen på sotatercept for ICER'en ved forskellige AIP for sotatercept. Bemærk, at selvom prisen på sotatercept var 0 kr., vil ICER'en stadig være høj (DKK 104.462), da der stadig vil være omkostninger til administration baggrundsterapi og sygdomshåndtering. I denne analyse er overlevelsesparadokset ikke taget højde for. Dette er gjort for at præsentere et renere resultat af betydningen af prisen på sotatercept.

**Figur 36. Betydning af prisen på sotatercept for ICER'en ved forskellige AIP for sotatercept**





## 12.3 Følsomhedsanalyser

### 12.3.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

Der blev udført en-vejs sensitivitetsanalyser (OWSA) i form af deterministiske følsomhedsanalyser (DSA) for at undersøge hvilket modelparametre, der har haft størst indflydelse på modelresultaterne. DSA'en fungerer således, at den varierer ét parameter ad gangen og vurderer den efterfølgende indvirkning af dette parameter på hvert modelresultat af interesse.

Resultaterne er præsenteret i nedenstående tabel med både øvre og nedre ændringer rapporteret for hvert parameter. Derudover er et tornadodiagram med højeste til laveste ICER præsenteret for at fremhæve hvilke parametre, der har haft størst indflydelse på modellens resultater.

Det har desværre ikke været teknisk muligt indenfor den korte frist at implementere overlevelsesparadokset i DSA'en og PSA'en.

Ud fra tabellen ses, at jo lavere HR for dødelighed af alle årsager er for sotatercept + BGT versus BGT alene, jo højere vil de trinvis QALY'er og trinvis omkostninger blive, og omvendt. Dette indikerer, at den forventede levetid opnået med sotatercept er afgørende for at opnå QALYs, men indikerer også, at sotatercept medfører ekstra omkostninger som en tillægsbehandling over tid, da patienter på sotatercept lever længere og derfor får flere behandlingsomkostninger. Alle øvrige parametre havde begrænset indflydelse på modellens resultater.

**Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser**

	Ændring (nedre /øvre værdi)	Årsag/ baggrun d/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)  (nedre /øvre værdi)	Inkrem- entel effekt (QALY)  (nedre /øvre værdi)	ICER (DKK/QALY ) (nedre /øvre værdi)
<b>Base case</b>			5.469.210	9.21	593.600
<b>1 HR for all-cause mortality, sotatercept base case: Low risk</b>	0,36 (0,04;1,39)	Øget / mindsket med 0,81 standard error (SE)	12.722.706/ 10.001.603	9,866/ 5,631	1.289.603/ 1.776.258
<b>2 Baseline age (years)</b>	50,2 (48,89;51,51)	Øget / mindsket	6.953.946/1 2.961.749	4,152/ 9,506	1.674.751/ 1.363.511



	Ændring (nedre /øvre værdi)	Årsag/ baggrun d/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)  (nedre /øvre værdi)	Inkrem entel effekt (QALY) (nedre /øvre værdi)	ICER (DKK/QALY ) (nedre /øvre værdi)
		med 27,04*			
<b>3</b>	<b>HR for all-cause mortality, sotatercept vs. placebo: Interm.-low risk</b>	0,36 (0,04;1,3 9)	Øget / mindsket med 0,81 standard error (SE)	12.926.988/ 10.278.356 -6,508	10,058 1.285.290/ 1.579.362
<b>4</b>	<b>Relative increase in use for remaining in Low: Trepstinil, IV infusion</b>	-1,0 (- 1,0;- 0,61)	Øget / mindsket med 0,18 SE	12.162.529/ 13.639.219	8,970/ 8,785 1.355.955/ 1.552.520
<b>5</b>	<b>Treatment use at baseline: Ambrisentan, Oral</b>	0,9 (0,33;1,0 )	Øget / mindsket med 0,16 SE	10.612.529/ 12.174.292	8,970/ 8,970 (ingen påvirkn ing)
<b>6</b>	<b>HR for all-cause mortality, sotatercept vs. placebo: Interm. -high risk</b>	0,36 (0,04;1,3 9)	Øget / mindsket med 0,81 SE	12.624.777/ 10.923.444	<b>9,492/</b> 7,635 1.330.062/ 1.430.750
<b>7</b>	<b>Relative increase in use for remaining in Low: Trepstinil, SC infusion</b>	-1,0 (- 1,0;- 0,61)	Øget / mindsket med 0,18 SE	12.162.529/ 12.900.874	8,970/ 8,877 1.355.955/ 1.453.216
<b>8</b>	<b>Admin. Utility decrement: IV infusion</b>	0,31 (0,19;0,4 3)	Øget / mindsket med 0,061 SE	12.162.6529 /12.162.652 (ingen påvirkning)	8,783/ 9,156 1.384.780/ 1.328.304
<b>9</b>	<b>HR for PAH hospitalization, sotatercept vs placebo: Low risk</b>	0,13 (0,56;2,3 2)	Øget / mindsket med 0,81 SE	12.166.855/ 12.184.357	8,927/ 8,927 1.362.944/ 1.391.916
<b>10</b>	<b>Admin. Utility decrement: SC infusion</b>	0,31 (0,19;0,4 3)	Øget / mindsket	12.162.529/ 12.162.529	8,876/ 9,063 1.370.216/ 1.341.987



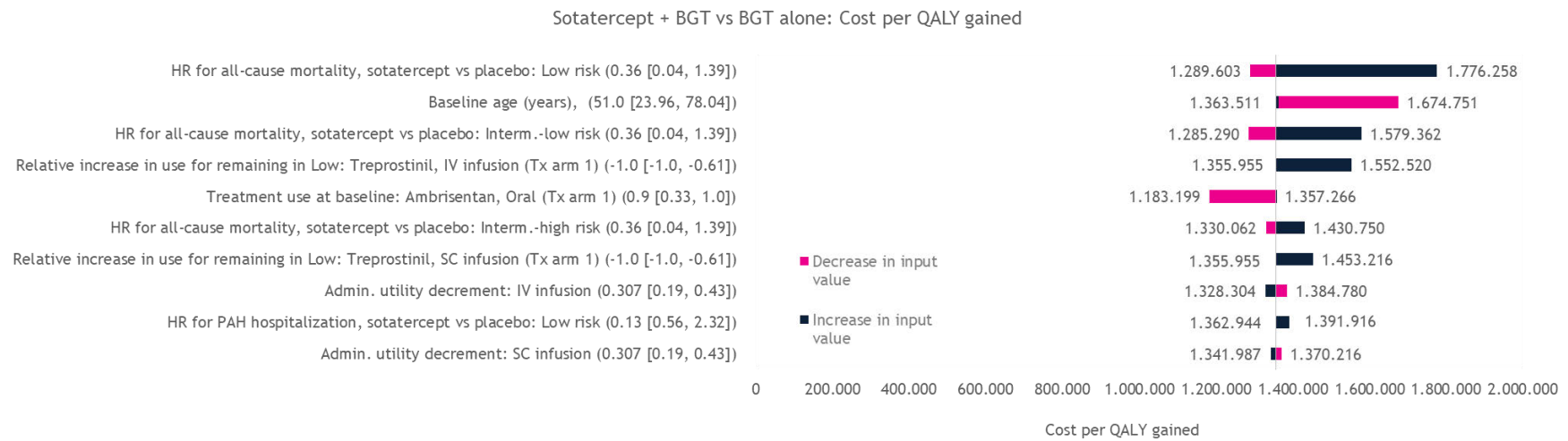
Ændring (nedre /øvre værdi)	Årsag/ baggrun d/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)  (nedre /øvre værdi)	Inkrem entel effekt (QALY)  (nedre /øvre værdi)	ICER (DKK/QALY ) (nedre /øvre værdi)
--------------------------------------	----------------------------------	---	--	--

med  
0,061 SE

\* Since no SE was available, the upper and lower bounds surrounding the point estimate were estimated using 1.96 times the standard deviation of the point estimate. Abbreviations: HR, hazard ratio; ICUR, incremental cost-effectiveness ratio; kr., Danish kroner; SC, subcutaneous; SE, standard error.



**Figur 37. Tornadodiagram for de ti mest indflydelsesrige parametre på ICER'eren**





### 12.3.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

En probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) med 1000 iterationer blev udarbejdet for at vurdere den samlede parameterusikkerhed i modelresultaterne. Antallet af iterationer blev valgt for at øge sikkerheden af resultaterne i PSA'en. Som det ses i konvergensplottet i Figur 40 er modelresultaterne stabile. Allerede ved 200 iterationer begynder ICER at stabilisere sig. PSA resultaterne blev desuden præsenteret gennem scatterplot af alle modelsimuleringerne på et cost-effectiveness plan (CEP). Derudover blev sandsynligheden for, at hver behandling er omkostningseffektiv på forskellige niveauer af betalingsvillighed (WTP) pr. opnået QALY, præsenteret ved hjælp af en cost-effectiveness acceptability-kurver (CEAC'er).

Ved hver iteration blev modelinputtene tilfældigt trukket fra specificerede fordelinger:

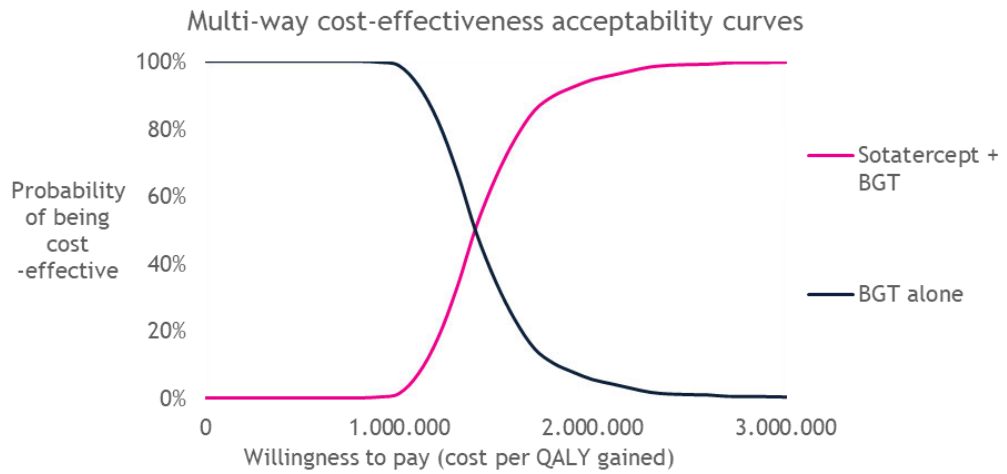
- Beta-fordelinger blev antaget for nogle parametre herunder:
  - Andelen af kvinder
  - PAH hospitaliseringssandsynlighed
  - Utility værdier
  - Behandlingsforbruget ved baseline i begge arme
  - Engangsomkostning til IV pumpe
- Normalfordelinger blev anvendt til forskellige parametre herunder:
  - Baseline alder
  - Baseline vægt
  - Utility fald ved administration, PAH hospitalisering og lunge/hjerte transplantation
  - Relativ øgning i behandlingsforbrug i begge arme
- Gammafordelinger blev anvendt til omkostningsinput.
- Log-normalfordelinger blev anvendt HR for all-cause mortality og HR for PAH hospitalisering
- Hvis muligt blev SE hentet fra de originale kilder. Når sådanne oplysninger ikke var tilgængelige, blev SE typisk antaget at være 20 % af middelestimatet, som kan ændres af brugeren i modellen.

For overgangssandsynligheder mellem de forskellige risikotilstande blev Dirichlet-fordelinger brugt til at muliggøre korrelerede træk i PSA'en. Dette blev gjort, fordi overgangssandsynlighederne mellem de forskellige helbredstilstande var afhængige af hinanden og skulle summere til 100 % for at undgå tilføjelse eller fjernelse af patienter under simuleringerne. For de parametriske modelparametre, der blev brugt til at modellere dødelighed, blev der desuden foretaget korrelerede træk ved hjælp af varianskovariansmatricerne i en Cholesky-nedbrydning.

I Figur 38 er CEAC illustreret. CEAC viste, at sandsynligheden for, at sotatercept + BGT var omkostningseffektiv, var cirka 0% ved Willing-to-pay threshold (WTP) under 1.000.000 kr. pr. opnået QALY, cirka 50% ved en WTP på 1.400.000 kr. og 80 % ved en WTP på 1.600.000 kr.



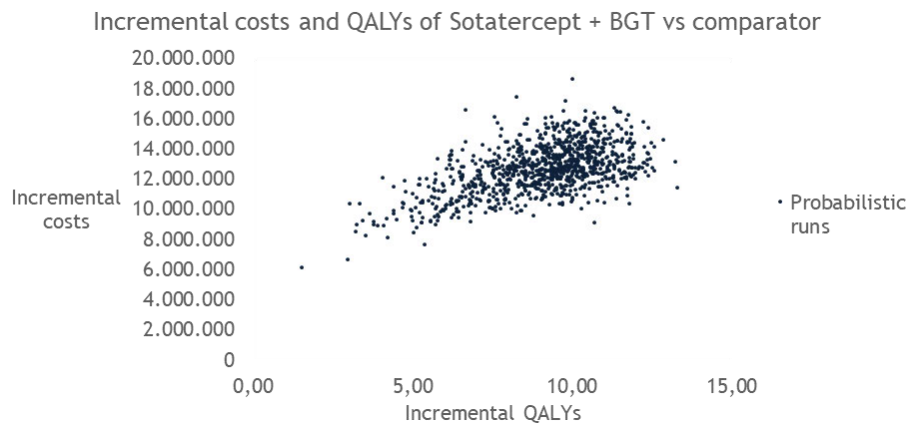
**Figur 38. Acceptabilitetskurver for omkostningseffektiviteten af interventions- og kontrolarmen**



*Forkortelser: BGT, background therapy; kr. Danish kroner; PSA, probability sensitivity analysis; QALY, quality-adjusted life-year*

Figur 39 præsenterer omkostningseffektivitets planer med de inkrementelle omkostninger overfor de inkrementelle QALY for Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene. Figuren viser, at størstedelen af modelsimuleringerne resulterede i en ICER i den første kvadrant, hvilket betyder, at sotatercept + BGT versus BGT ville resultere i flere omkostninger og QALY'er. Formen af plottet viser, at trinvis omkostninger og trinvis QALY'er var korrelerede, da højere trinvis omkostninger var forbundet med flere trinvis QALY'er. Dette skyldes, at patienter behandlet med sotatercept + BGT har en længere overlevelse (og bedre livskvalitet) og derfor flere QALY'er, men også flere omkostninger sammenlignet med BGT alene. Den gennemsnitlige ICER baseret på PSA var 1.398.929 kr./QALY.

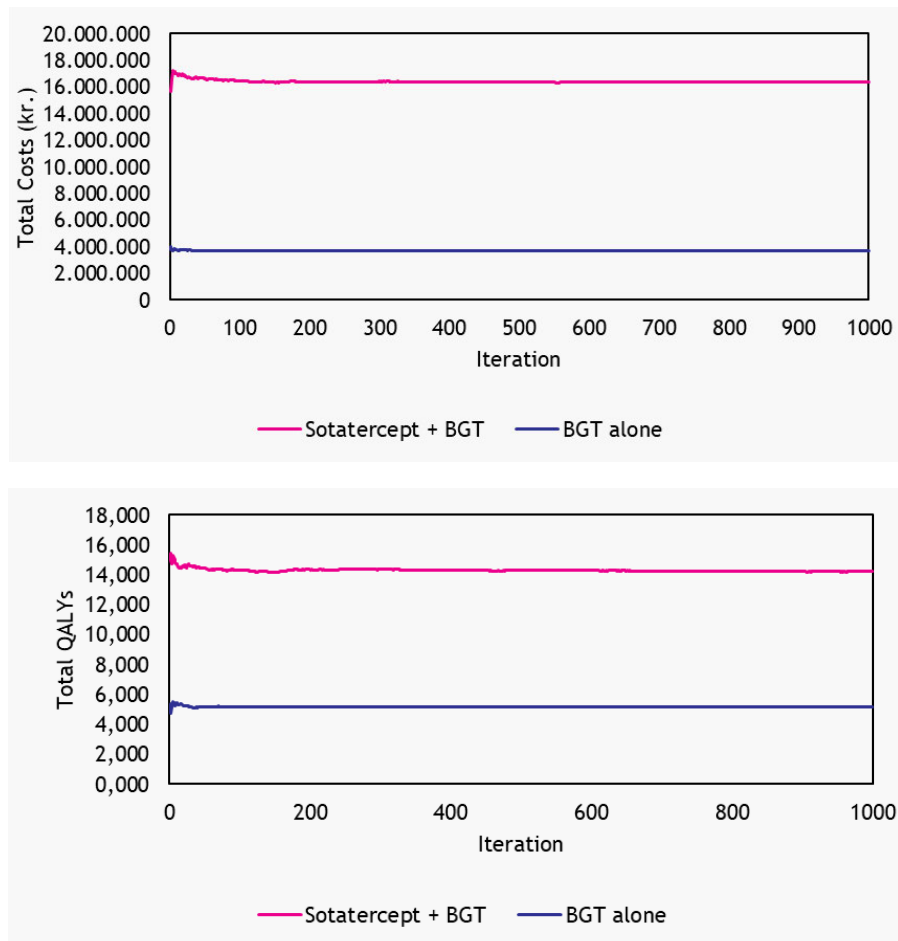
**Figur 39. Omkostningseffektivitets scatter plot**



*Abbreviations: BGT, background therapy; kr. Danish kroner; PSA, probability sensitivity analysis; QALY, quality-adjusted life-year*



Figur 40. Konvergensplot for totale omkostninger og QALYs



### 12.3.3 Scenarieanalyser

Yderligere scenarieanalyser er udført for at vurdere usikkerheden i modellen relateret til centrale modelantagelser. De testede scenarier inkluderer bl.a. alternative antagelser til seponering, prisrabatter, vial sharing, dynamisk prissætning, hjemmeadministration og overlevelsesparadoks. Disse scenarier er uddybet i sektion 12.1.1.

## 13. Budgetkonsekvensanalyse

Budgetkonsekvensanalysen baserer sig på samme input som omkostningsanalysen.

Vi antager, at antallet af patienter der kan modtage behandling med sotatercept vil være 100 patienter i år 1, og derefter vil stige med 10% om året (se afsnit 3.2). Markedsandelen forventes at være 25% det første år, hvorefter den forventes at stige til 50% i år 2 og herefter 70%, 80% og 90% i hhv. år 3, 4 og 5. Dette skyldes, at sotatercept er et nyt lægemiddel, og derfor forventes implementeringen af behandlingen at tage lidt tid.

For år 1 er omkostningerne beregnet på baggrund af antal nye patienter i behandling. For de efterfølgende år er omkostningerne beregnet på baggrund af antal nye patienter (se



Tabel 35) samt patienter fra det foregående år, som fortsat er i live og modtager behandling. Omkostninger pr. patient udgøres af lægemiddel- og hospitalsomkostninger samt transplantations- og terminalomkostninger. Omkostningerne er produktet af omkostninger per patient og antal patienter i behandling. Omkostninger er ikke diskonterede i budgetkonsekvensanalysen.

**Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefaling</b>					
<b>Sotatercept + BGT</b>	25	50	77	97	119
<b>BGT alene</b>	75	60	44	36	27
<b>Ikke-anbefaling</b>					
<b>Sotatercept + BGT</b>	0	0	0	0	0
<b>BGT alene</b>	100	110	121	133	146

**Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen, DKK, ikke diskonteret**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	95.438.882	95.748.973	144.472.516	132.346.878	153.743.313
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	62.231.598	52.866.749	61.639.190	47.043.294	45.964.060
<b>Anbefalingens budgetkonsekvens</b>	<b>33.207.284</b>	<b>42.882.224</b>	<b>82.833.327</b>	<b>85.303.584</b>	<b>107.779.253</b>

## 14. Liste over eksperter





## 15. Referencer

1. Cober, N.D., et al., *Evolving Concepts in Endothelial Pathobiology of Pulmonary Arterial Hypertension*. Hypertension, 2022. **79**(8): p. 1580-1590.
2. Korsholm, K., et al., *Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark*. Pulm Circ, 2015. **5**(2): p. 364-9.
3. Hoeper, M.M., D. Huscher, and D. Pittrow, *Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany*. Int J Cardiol, 2016. **203**: p. 612-3.
4. Register, SPAHR Årsrapport <https://www.ucl.ac.uk/spahr/>, 2022.
5. 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.
6. Mocumbi, A., et al., *Pulmonary hypertension*. Nat Rev Dis Primers, 2024. **10**(1): p. 1.
7. Evans, J.D., et al., *BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(2): p. 129-37.
8. Guignabert, C. and M. Humbert, *Targeting transforming growth factor- $\beta$  receptors in pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2021. **57**(2).
9. Trembath, R.C., et al., *Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia*. N Engl J Med, 2001. **345**(5): p. 325-34.
10. Huang, T. and A.P. Hinck, *Production, Isolation, and Structural Analysis of Ligands and Receptors of the TGF- $\beta$  Superfamily*. Methods Mol Biol, 2016. **1344**: p. 63-92.
11. Guignabert, C., et al., *Serum and Pulmonary Expression Profiles of the Activin Signaling System in Pulmonary Arterial Hypertension*. Circulation, 2023. **147**(24): p. 1809-1822.
12. Yndestad, A., et al., *Elevated levels of activin A in clinical and experimental pulmonary hypertension*. J Appl Physiol (1985), 2009. **106**(4): p. 1356-64.
13. Ryanto, G.R.T., et al., *An endothelial activin A-bone morphogenetic protein receptor type 2 link is overdriven in pulmonary hypertension*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 1720.
14. Humbert, M., et al., *Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med, 2021. **384**(13): p. 1204-1215.
15. Cho, S.H., et al., *Regulation of activin A expression in mast cells and asthma: its effect on the proliferation of human airway smooth muscle cells*. J Immunol, 2003. **170**(8): p. 4045-52.
16. Vachiéry, J.L. and G. Simonneau, *Management of severe pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir Rev, 2010. **19**(118): p. 279-87.
17. Beaudet, A., et al., *PRO133 ASSOCIATION BETWEEN HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) DISEASE SEVERITY: A REVIEW OF GRIPHON, SERAPHIN, COMPASS-2 AND EARLY TRIALS*. Value in Health, 2019. **22**: p. S865-S866.
18. Andersen, M.E.M., Poulsen MK, 2023. *Dansk Cardiologisk Selskab - 13. Pulmonal hypertension - <https://www.cardio.dk/pah>*
19. Carlsen, J., *Pulmonal Hypertension Sygdomsbeskrivelse - Promedicin.dk [https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318356#Ref\\_2652](https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318356#Ref_2652)*.
20. Armstrong, I., et al., *The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients*. BMC Pulm Med, 2019. **19**(1): p. 67.
21. Guillevin, L., et al., *Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives*. Eur Respir Rev, 2013. **22**(130): p. 535-42.



22. Park, D.H., et al., *Health Disparities and Differences in Health-Care-Utilization in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension*. *Front Psychiatry*, 2022. **13**: p. 813506.
23. McGoon, M.D., et al., *Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(25 Suppl): p. D51-9.
24. 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.
25. WSPH, t., - *World symposium in Pulmonary Hypertension in Barcelona July 2024*.
26. Chin, K.M., et al., *Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension*. *Eur Respir J*, 2024.
27. P, L., *Ny behandling af pulmonal arteriel hypertension* Ugeskrift for læger - <https://ugeskriftet.dk/videnskab/ny-behandling-af-pulmonal-arteriel-hypertension>, Maj 2023.
28. Hoepfer, M.M., et al., *Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. *N Engl J Med*, 2023. **388**(16): p. 1478-1490.
29. Olsson, K.M., et al., *Withdrawal of prostacyclin pathway therapies after initiation of sotatercept treatment in patients with pulmonary arterial hypertension*. *Eur Respir J*, 2025. **65**(6).
30. Demir, R. and M.S. Küçükoğlu, *Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension*. *Anatol J Cardiol*, 2015. **15**(3): p. 249-54.
31. Ulrich, S., *A Further Step Toward Meaningful Trial Outcomes for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Minimal Important Difference in 6-minute-walk Distance*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023. **207**(8): p. 972-974.
32. Mathai, S.C., et al., *The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **186**(5): p. 428-33.
33. Moutchia, J., et al., *Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023. **207**(8): p. 1070-1079.
34. Souza, R., et al., *Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial*. *PLoS One*, 2018. **13**(3): p. e0193226.
35. Hoepfer, M.M., et al., *Prognostic value of improvement endpoints in pulmonary arterial hypertension trials: A COMPERA analysis*. *J Heart Lung Transplant*, 2022. **41**(7): p. 971-981.
36. Frost, A.E., et al., *Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis*. *Chest*, 2013. **144**(5): p. 1521-1529.
37. McLaughlin, V.V., et al., *Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **71**(7): p. 752-763.
38. Weill, D., et al., *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *J Heart Lung Transplant*, 2015. **34**(1): p. 1-15.
39. Hoepfer, M.M., et al., *COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension*. *Eur Respir J*, 2022. **60**(1).
40. Boucly, A., et al., *Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension*. *Eur Respir J*, 2017. **50**(2).
41. Chin, K.M., et al., *Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension*. *Circulation*, 2019. **139**(21): p. 2440-2450.
42. Schmitt, W., et al., *NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure*. *Clin Pharmacol Ther*, 2021. **110**(2): p. 498-507.



43. Badagliacca, R., et al., *Risk Reduction and Hemodynamics with Initial Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2021. **203**(4): p. 484-492.
44. McLaughlin, V., et al., *Population Health Model Predicting the Long-Term Impact of Sotatercept on Morbidity and Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)*. Adv Ther, 2024. **41**(1): p. 130-151.
45. Humbert, M., et al., *Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death*. N Engl J Med, 2025. **392**(20): p. 1987-2000.
46. Medicinrådet, Metodevejledning - <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/gleh0mfq/medicinr%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-3.pdf>.
47. Finansministeriet, Vejledning - [https://fm.dk/media/27314/vejledning-i-samfundsoekonomiske-konsekvensvurderinger-juni-2023\\_web-a.pdf](https://fm.dk/media/27314/vejledning-i-samfundsoekonomiske-konsekvensvurderinger-juni-2023_web-a.pdf).
48. McLaughlin, V.V., et al., *Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis*. N Engl J Med, 2025.
49. Naeem, A., et al., *Durability of sotatercept response in pulmonary hypertension: Insights from extended real-world follow-up*. Int J Cardiol, 2026. **447**: p. 134150.
50. Rosenkranz, S., et al., *Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis*. J Heart Lung Transplant, 2023. **42**(1): p. 102-114.
51. Bernstein, E.J., J.M. Bathon, and D.J. Lederer, *Survival of adults with systemic autoimmune rheumatic diseases and pulmonary arterial hypertension after lung transplantation*. Rheumatology (Oxford), 2018. **57**(5): p. 831-834.
52. NCT04576988, *A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (MK-7962-003/A011-11) STELLAR*, in <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576988> 2023
53. NCT04796337, *A Long-term Follow-up Study of Sotatercept for PAH Treatment (MK-7962-004/A011-12)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796337>.
54. Hoeper, M.M., et al., *Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. New England Journal of Medicine, 2023. **388**(16): p. 1478-1490.
55. Sitbon, O., et al., *Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med, 2015. **373**(26): p. 2522-33.
56. Howard, L.S., et al., *Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Randomized Controlled Study With Selexipag (TRACE)*. Chest, 2023. **163**(2): p. 407-418.
57. Souza, R., et al., *Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial*. Eur Respir J, 2023. **62**(3).
58. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-11.
59. Meyer G, H.M., Badesch D, et al., *nfluence of background PAH therapy on the efficacy and safety of sotatercept in patients with PAH: a post hoc analysis of the STELLAR study. presented at: PVRI; 2024; London, UK. 2024*.
60. Preston, I.R., et al., *A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA*. Eur Respir J, 2025. **66**(1).
61. Grünig, E., et al., *Safety, Tolerability and Clinical Effects of a Rapid Dose Titration of Subcutaneous Treprostinil Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Multi-Centre Trial*. Respiration, 2016. **92**(6): p. 362-370.
62. Alowami, M., et al., *Efficacy and Safety of Selexipag in Pulmonary Hypertension: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Cardiol Rev, 2026.
63. Danmark, S., <https://www.statbank.dk/HISB8>.



64. Merck, - *Data on file - Analyses based on the COMPERA registry* 2023.
65. Rabin, R. and F. de Charro, *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Ann Med*, 2001. **33**(5): p. 337-43.
66. Jensen, C.E., et al., *The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data*. *Appl Health Econ Health Policy*, 2021. **19**(4): p. 579-591.
67. Medicinrådet, *Medicinrådet, Appendiks: Aldersjustering for sundhedsrelateret livskvalitet* - <https://medicinraadet.dk/media/mbtapijl/efter-1-januar-2021-appendiks-til-medicinr%C3%A5dets-metodevejledning-aldersjustering-adleqacy.pdf>
- 2021.
68. Danmark, S., *Forbrugerprisindex* - <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/oekonomi/prisindeks/forbrugerprisindex> Hovedtal efter tid. 2023 [cited 2024 7/5].
69. Medicinpriser.dk, <https://www.medicinpriser.dk/default.aspx>.
70. Sundhedsdatastyrelsen, *DRG takster* - <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drq/takster-2024>
71. Medicinrådet, *Værdisætning af enhedsomkostninger 2024* - <https://medicinraadet.dk/media/gpiqcotu/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-7.pdf>.
72. TNBC, M.-A.v., <https://filer.medicinraadet.dk/media/tqmarxl/medicinradets-anbefaling-vedr-pembro-kemo-som-neoadjuv-adjuv-behandling-af-tnbc-vers-2-1x.pdf>. 2023.
73. Boucly, A., et al., *External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry*. *Eur Respir J*, 2022. **59**(6).
74. NICE, D., Document 14 - [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf\\_NBK395885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf)
75. Antończyk, R., et al., *Single Lung Transplant vs Double Lung Transplant: A Single-Center Experience With Particular Consideration for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*. *Transplant Proc*, 2020. **52**(7): p. 2138-2142.



# Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

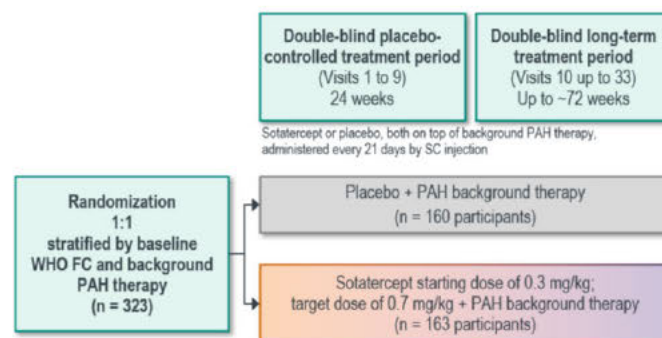
<b>Studienavn: STELLAR</b>	<b>NCT-nummer: NCT04576988</b>
----------------------------	------------------------------------

**Formål** At demonstrere hvordan sotatercept, som den første og eneste activin-signalerings inhibitor, kan reducere PAH patienters risiko for klinisk forværring og død gennem forbedring af patienternes træningskapacitet, funktionsklasse, livskvalitet samt hæmodynamiske og kardiovaskulære profil.

**Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år** Publikation 1: Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani Ha et al. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1478-1490 [28].

Publikation 2: Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial: Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA et al. Eur Respir J. 2023 Sep 21;62(3):2301107 [57].

**Studietype og -design** Dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase 3-studie. Inkluderede patienter blev tilfældigt tildelt 1:1 ved hjælp af et stratificeret permuteret blokrandomiseringssystem via et interaktivt responssystem. Overkrydsning var ikke tilladt. Studieansvarlige, patienter og sponsor blev blindet under behandlingstildeling.



STELLAR studiet er afsluttet, men deltagere har haft mulighed for "roll-over" til SOTERIA studiet som undersøger "safety og efficacy" for Sotatercept over længere tid. Herfra har vi interim analyser.

**Antal forsøgsdeltagere (N)** 323 (160 modtager placebo, 163 modtager Sotatercept som tillæg til SOC)

**Primære inklusionskriterier**

- Alder  $\geq 18$  år
- PAH diagnose bekræftet og dokumenteret ved højresidig hjertekaterisering (RHC) foretaget forud for screeningen.
- Patienten har enten idiopatisk PAH, arvelig PAH eller PAH som følge af; 1) lægemiddel/toksin indtag, 2) underliggende



bindevævssygdom eller 3) post-shunt korrektion for medfødt hjertefejl.

- PAH er symptomatisk klassificeret i WHO funktionsklasse II or III
- Baseline RHC udført I screeningsperioden dokumenterer PVR på  $\geq 5$  WU og PCWP eller venstre-ventrikulært end-diastolisk tryk på  $\leq 15$  mm Hg
- Patienten har været i stabil behandling med SOC og diuretika (dvs. patient specifikke behandlingsmål er opnået) i mindst 90 dage forud for screeningen. For infusions prostacycliner, har man tilladt dosisjusteringen indenfor 10 % af optimal dosis.

6MWD skal ligge  $\geq 150$  and  $\leq 500$  m ved to gentagne screeninger (foretaget indenfor 4 timer til 1 uge).

---

**Primære eksklusionskriterier**

- PH diagnose I WHO gruppe 2, 3, 4, or 5
- PAH som følge af HIV infektion, portal hypertension, schistosomiasis eller "pulmonary veno occlusive disease"
- Hæmoglobin niveauer der ved screening ligger øvre den normale øvre grænse for kønnet, foretaget ved lokal laboratorie test
- Thrombocyt tal  $< 50,000/\text{mm}^3$  ( $< 50.0 \times 10^9/\text{L}$ ) ved screening
- Systemisk hypertension som ikke er under kontrol, såsom siddende systolisk blodtryk  $> 160$  mm Hg eller siddende diastolisk blodtryk  $> 100$  mm Hg ved screening
- Baseline systolisk blodtryk  $< 90$  mm Hg ved screening

Graviditet eller amning

---

**Intervention**

Som tillæg til SOC, injiceres Sotatercept subkutan hver 21. dag. I den første dosering indgives 0.3 mg per kilo kropsvægt, herefter 0.7 mg per kilo kropsvægt.

163 deltagere i STELLAR studiet modtager Sotatercept

---

**Komparator(er)**

Som tillæg til SOC, injiceres Placebo (saline) subkutan hver 21. dag.

160 deltagere i STELLAR studiet modtager Placebo

---

**Opfølgningstid**

24 uger eller data cut-off ved 70 uger

---

**Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?**

Ja

---

**Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter**

**Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:**

Det primære endepunkt var;

- Forskellen i 6 minutters gang distance (6MWD) målt af den studieansvarligt personale ved baseline og 24 uger



Sekundære endepunkter var;

- Antallet af deltagere der opnår Multi Component Improvement fra baseline til 24 uger, defineret som forbedring i alle af tre følgende parametre; 6MWD  $\geq$  30 meter, forbedring i WHO funktionsklasse fra III til II/I eller fra II til I og et fald i NT-proBNP niveauer  $\geq$  30 %.
- Forskellen i PVR beregnet ud fra mPAP, PAWP (opnået på baggrund af højresidig hjertekaterisering ved baseline og 24 uger) og hjertets minutvolumen.
- NT-proBNP målt i serum (rutine laboratorie test) ved baseline og 24 uger
- WHO funktionsklasse vurderet af studieansvarligt personale ved baseline og 24 uger
- Antallet af deltagere der opnår low risk score i henhold til parametre i "French Risk Score" modellen. Alle af tre parametre skal være opnået fra baseline til 24 uger: WHO funktionsklasse I eller II, 6MWD  $\geq$  440 meter og NT-proBNP niveauer skal være under 300 pg/mL. Kvalificeringen foretaget af studieansvarligt personale.
- Tiden indtil deltagerne oplever første kliniske forværring eller død (TTCW) fra baseline til data cut-off ved 70 uger. Kriterierne der indgår i klinisk forværring omfatter følgende; Forværring af 6MWD, forværring af WHO funktionsklasse, behov for transplantation eller atrial septostomi, mortalitet, PAH-relateret indlæggelse og behov for behandlings eskalering.
- Livskvalitet via PAH-SYMPACT score ud fra spørgeskema vedrørende patientens fysiske form, foretaget ved baseline og 24 uger
- Livskvalitet via PAH-SYMPACT score ud fra spørgeskema vedrørende patientens kardio-pulmonale symptomer, foretaget ved baseline og 24 uger
- Livskvalitet via PAH-SYMPACT score ud fra spørgeskema vedrørende patientens kognitive og emotionelle status, foretaget ved baseline og 24 uger

**Andre endepunkter:**

Eksplorative endepunkter fra STELLAR post-hoc analyse:

- Mean pulmonary arterial pressure (mPAP) målt ved højresidig hjertekaterisering ved baseline og 24 uger
- Pulmonary artery compliance (PA compliance) beregnet ud fra værdier målt ved højresidig hjertekaterisering

Right ventricular work (RV work) beregnet ud fra værdier målt ved højresidig hjertekaterisering

---

<b>Analysemetode</b>	Studie populations størrelse blev fastsat på baggrund af;
----------------------	---

---



Sample Size	
Calculations based on following assumptions	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Baseline 6MWD</li><li>▪ Improvement in WHO FC</li><li>▪ Estimates of treatment effect from previous studies</li></ul>
N-Query® (Statistical Solutions Ltd., San Diego, CA) was used for all sample size calculations.	

Alle effektanalyser blev foretaget på *intention-to-treat*-populationen, defineret ved den population som undergik randomisering. En patient i placebo-gruppen udgik og modtog aldrig studiemedicin på grund af fejl i randomiseringen.

Statistisk analyseplan for endepunkterne;

Endpoints	
Primary Endpoint	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Aligned rank stratified Wilcoxon test with randomization factors as strata</li><li>▪ Hodges–Lehmann location-shift estimate of the treatment group difference with 95% confidence interval (CI)</li><li>▪ Sensitivity analyses if there was a statistically significant treatment effect</li></ul>
Other Endpoints	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Dichotomous efficacy endpoints were analyzed using a Cochran–Mantel–Haenszel test with data stratified by randomization factors</li><li>▪ ANCOVA model</li></ul>
Multiple Imputation	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Patients with missing data due to death were assigned a value to receive the worst rank score</li><li>▪ Patients with missing data due to nonfatal clinical worsening event were assigned another value to receive the next worst rank</li></ul>

Effekt målet TTCW: Sandsynligheden for "event-fri" overlevelse dvs. uden klinisk forværring eller død, er repræsenteret ved Kaplan–Meier kurve over *intention-to-treat*-populationen som forløber fra baseline til data cut off ved 70 uger. Log-rank-test blev foretaget til behandlingssammenligninger. Ved median-opfølgningstiden, beregnede man hazard ratioen mellem Sotatercept gruppen og placebo gruppen.

---

<b>Undergruppeanalyser</b>	Undergruppe analyser af STELLAR data er foretaget for endepunkterne 6MWD, PVR og NT-proBNP. Analyserne var ikke specificeret på forhånd, ikke korrigeret for multiplicitet og der mangler statistisk styrke til at foretage endelige konklusioner. Analyserne er præsenteret i STELLAR studiets "supplementary appendiks".
----------------------------	--

---

<b>Andre relevante oplysninger</b>	N/A
------------------------------------	-----

---

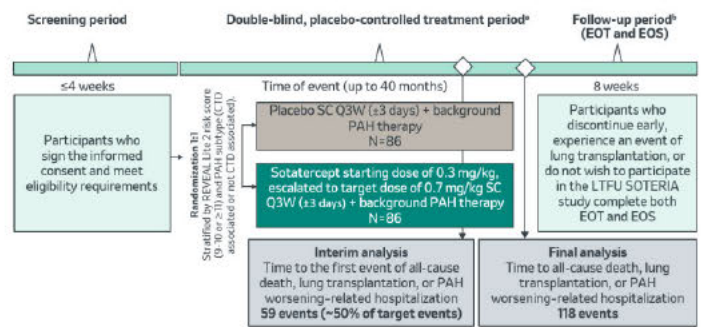


<b>Studienavn: ZENITH</b>	<b>NCT-nummer: NCT04896008</b>
---------------------------	------------------------------------

**Formål** At demonstrere effekten af sotatercept hos patienter med fremskreden PAH, som befinder sig i intermediær-høj og høj risikogruppe.

**Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år** Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death, Humbert et al. N Engl J Med 2025 [45].

**Studietype og design** Dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase 3-studie. Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1. Studieansvarlige, patienter og sponsor blev blindet under behandlingstildeling.



ZENITH studiet er afsluttet, men deltagere har haft mulighed for "roll-over" til SOTERIA studiet som undersøger "safety og efficacy" for Sotatercept over længere tid. Herfra har vi interim analyser.

**Antal forsøgsdeltagere** 172 (86 modtager placebo og 86 modtager sotatercept ovenpå SOC)

- Primære inklusionskriterier**
- Voksne fra 18-75 år med PAH diagnose (idiopatisk, arvelig lægemiddel/toksin induceret, associeret med bindevævssygdom eller post-shunt korrektion for medfødt hjertefejl  $\geq 1$  år).
  - PAH er symptomatisk klassificeret i WHO-FC III / IV
  - REVEAL Lite 2 score på  $\geq 9$
  - PVR  $\geq 400$  dyn·s·cm<sup>-5</sup> PAWP eller LVEDP på  $\leq 15$  mm Hg

Patienten har været i stabil maksimal (double eller triple) behandling med SOC i mindst 30 dage forud for screeningen.

- Primære eksklusionskriterier**
- PAH associeret med portal hypertension, HIV infection, pulmonal veno-occlusive disease, eller pulmonal capillary hemangiomatosis
  - Non-Group 1 PH
  - LVEF  $< 45\%$
  - Signifikant aortic/mitral valve disease



Andre signifikante komorbiditeter eller laboratorie abnormaliteter (eks. hemoglobin over køn-specifikke ULN og trombocyt counts <50,000/mm<sup>3</sup>)

---

<b>Intervention</b>	Som tillæg til SOC, injiceres Sotatercept subkutant hver 21. dag. I den første dosering indgives 0.3 mg per kilo kropsvægt, herefter 0.7 mg per kilo kropsvægt.
<b>Opfølgningstid</b>	Behandlingsperioden er op til 40 måneder. Den mediane opfølgningsvarighed var 10,6 måneder (0,3–26,1) i sotatercept-gruppen og 7,1 måneder (0,7–24,2) i placebogruppen.  Ved event eller diskontinuering følges patienterne yderligere i 8 uger hvis de ikke ønsker at fortsætte i opfølgings-studiet SOTERIA.
<b>Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter</b>	Det primære endepunkt var; <ul style="list-style-type: none"><li>• Tiden indtil første event af enten; død, lungetransplantation eller PAH-relaterede hospitalsindlæggelser af min 24-timers varighed</li></ul> Sekundære endepunkter var; <ul style="list-style-type: none"><li>• Overlevelse</li><li>• Transplantation-fri overlevelse</li><li>• Andelen af patienter der dør uanset årsag</li><li>• Andelen af patienter som opnår REVEAL Lite 2 risk score ≤7 ved uge 24</li><li>• Andelen af patienter som oplever forbedret WHO-FC</li><li>• Ændringer fra baseline til uge 24 i; REVEAL Lite 2 risk score</li><li>• NT-proBNP, mPAP, PVR, 6MWD, CO, and EQ-5D-5L</li></ul> Endepunkter til at vurdere sikkerhed; <ul style="list-style-type: none"><li>• AE'er (bivirkninger)</li><li>• Laboratorieundersøgelser</li><li>• Vitalparametre</li><li>• Fysiske undersøgelser</li><li>• AEOI (Adverse Events of Interest – relevante bivirkninger)</li><li>• AEOSI (Adverse Events of Special Interest – telangiectasi)</li></ul>
<b>Analysemetode</b>	Studie populations størrelse var baseret på det primære effektmål: tid til første morbiditets- eller mortalitetshændelse, ved brug af EAST® version 6.4. Under antagelse af en 1:1-randomisering, en ensidet type I-fejlrate på 0,025, 90 % styrke og en hazard ratio på 0,55 (baseret på forskelle i populationer og definitioner af endepunkter mellem ZENITH- og STELLAR-studierne), var der behov for cirka 118 hændelser baseret på log-rank-testen. En planlagt interim-analyse var fastsat til cirka 50 % af det krævede antal hændelser, med mulighed for at stoppe studiet på grund af manglende effekt.

---



Alle effektanalyser blev foretaget på *intention-to-treat*-populationen, defineret ved den population som undergik randomisering.

**Primært endepunkt:** Det primære endepunkt, tid til første morbiditets- eller mortalitets-hændelse, blev analyseret ved hjælp af den stratificerede log-rank-test, med randomiseringsfaktorer som strata. Kaplan-Meier-kurver blev genereret for at visualisere hændelses-sandsynligheder over tid for hver behandlingsgruppe. Hazard ratio med 95 % konfidensinterval blev estimeret ved hjælp af en Cox-regressionsmodel stratificeret efter randomiseringsfaktorerne og med Efrons metode til håndtering af ligheder. Patienter kunne opleve mere end én hændelse, men kun den første hændelse blev medregnet i analysen for at bestemme tiden til første morbiditets- eller mortalitetshændelse.

**Sekundære endepunkter:** En gatekeeping-metode blev anvendt til at kontrollere type I-fejlraten, hvor sekundære endepunkter blev testet sekventielt i den foruddefinerede rækkefølge. Ved interim-analysen blev testning af sekundære endepunkter udført med samme P-værdi som for det primære endepunkt (ensidet P-værdi på 0,0021 for tid-til-hændelse-endepunkterne eller tosidet P-værdi på 0,0042 for de øvrige endepunkter), og man fortsatte successivt i rækkefølgen af de sekundære endepunkter, efterhånden som hvert af de foregående endepunkter blev testet til at være statistisk signifikant. Kontinuerlige sekundære endepunkter, såsom ændringer fra baseline i REVEAL Lite 2-risikoscore, NT-proBNP-niveauer, middel pulmonalarterietryk, PVR, 6-minutters gangdistance og hjertets minutvolumen, blev analyseret ved hjælp af den justerede rangordnede stratificerede Wilcoxon-test med randomiseringsfaktorer som strata.

---

<b>Undergruppe analyser</b>	Subgruppeanalyser blev udført på det primære endepunkt og alle sekundære endepunkter, der viste statistisk signifikans. For det primære endepunkt, tid til første morbiditets- eller mortalitets-hændelse, blev effekten mellem grupperne og dens 95 % konfidensinterval estimeret ved hjælp af en Cox-regressionsmodel og afbildet inden for hver subgruppekategori. Subgruppespecifikke hazard ratios blev sammenlignet for at vurdere konsistensen af behandlingseffekten på tværs af forskellige subgrupper [45].
-----------------------------	---

---

<b>Andre relevante oplysninger</b>	N/A
------------------------------------	-----

---

**Studienavn:**  
HYPERION

**NCT-nummer:**  
NCT04811092

---

<b>Formål</b>	I HYPERION studiet undersøges effekten af sotatercept ved tidlig intervention, dvs. iværksat behandling senest 1 år efter PAH-diagnosen hos FCII og III patienter med intermediaær eller høj risiko for død.
---------------	--

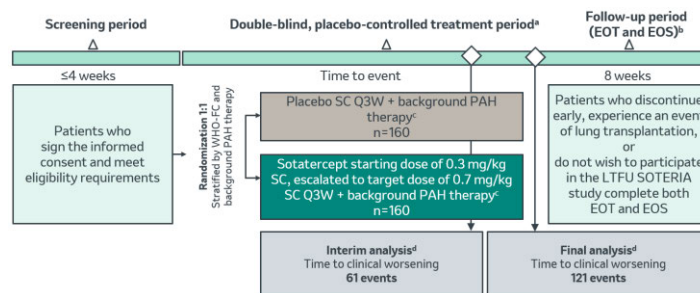
---



Sotatercept var tillæg til baggrundsterapi bestående af 2-stofsbehandling (hovedsageligt PDE5i og ERA).

**Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år** Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis, McLaughlin, V. et al. N Engl J Med 2025 [48]

**Studietype og design** Dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase 3-studie. Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1. Studieansvarlige, patienter og sponsor blev blindet under behandlingstilddeling.



HYPERION studiet er afsluttet, men deltagere har haft mulighed for "roll-over" til SOTERIA studiet som undersøger "safety og efficacy" for Sotatercept over længere tid. Herfra har vi interim analyser.

**Antal forsøgsdeltagere** 320 (160 modtager placebo og 160 modtager sotatercept ovenpå SOC)

**Primære inklusionskriterier**

- Voksne fra 18 år med PAH diagnose (idiopatisk, arvelig lægemiddel/toksin induceret, associeret med bindevævssygdom eller post-shunt korrektion for medfødt hjertefejl  $\geq 1$  år).
- PAH er symptomatisk klassificeret i WHO-FC II or III med en REVEAL Lite 2 risk score på  $\geq 6$  eller en COMPERA score på  $\geq 2$
- $PVR \geq 320 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  PAWP eller LVEDP på  $\leq 15 \text{ mm Hg}$
- Patienten har været i stabil maksimal (double eller tripel) behandling med SOC i mindst 90 dage forud for screeningen.
- 6MWD  $\geq 150\text{m}$  ved to uafhængige undersøgelser

**Primære eksklusionskriterier**

- PAH associeret med portal hypertension, HIV infection, pulmonal veno-occlusive disease, eller pulmonal capillary hemangiomatosis
- Non-Group 1 PH
- LVEF  $< 50 \%$
- Signifikant aortic/mitral valve disease



	<ul style="list-style-type: none"><li>• Andre signifikante komorbiditeter eller laboratorie abnormaliteter</li></ul>
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Som tillæg til SOC, injiceres Sotatercept subkutant hver 21. dag. I den første dosering indgives 0.3 mg per kilo kropsvægt, herefter 0.7 mg per kilo kropsvægt.</li></ul>
<b>Opfølgningstid</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Den mediane opfølgingsvarighed var 14,6 måneder (0,7–35) i sotatercept-gruppen og 11,5 måneder (0,7–34,4) i placebo-gruppen.</li><li>• Ved event eller diskontinuering følges patienterne yderligere i 8 uger hvis de ikke ønsker at fortsætte i opfølgings-studiet SOTERIA.</li></ul>
<b>Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter</b>	<p>Det primære endepunkt var;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tiden indtil første event af klinisk forværring defineret ved; død af enhver årsag, lungetransplantation, atrial septostomi, PAH-relateret indlæggelse (varighed <math>\geq 24</math> timer) eller forværring af 6MWD ved træningstest på grund af PAH.</li></ul> <p>Sekundære endepunkter var;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Multi Component Improvement (MCI) hvor følgende tre parametre skal være opfyldt fra baseline til uge 24; <math>\geq 30</math> m stigning i 6MWD, <math>\geq 30</math> % fald i NT-proBNP eller NT-proBNP <math>&lt; 300</math> ng/L samt forbedring/vedligeholdelse af WHO-FC II.</li><li>• Overlevelse</li><li>• Procentvise antal af patienter som opnår REVEAL Lite 2 risk score <math>\leq 5</math> ved uge 24</li><li>• Procentvise antal af patienter som forbedrer WHO-FC eller opnår WHO-FC II ved uge 24.</li><li>• Ændringer fra baseline til uge 24 i; NT-proBNP, 6MWD, PAH-SYMPACT®</li></ul> <p>Endepunkter til at vurdere sikkerhed;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• AE'er (bivirkninger)</li><li>• Laboratorieundersøgelser</li><li>• Vitalparametre</li><li>• Fysiske undersøgelser</li><li>• AEOI (Adverse Events of Interest – relevante bivirkninger)</li><li>• AEOSI (Adverse Events of Special Interest – telangiectasi)</li></ul>
<b>Analysemetode</b>	<p>Studie populations størrelse blev beregnet på baggrund af det primære effektmål i TTCW ved hjælp af Design-pakken i R. Beregningerne antog en 1:1-randomisering mellem sotatercept og placebo, en ensidet type 1-fejlrate på 0,025 og en ønsket styrke på 90 % til at påvise en behandlingseffekt, med mulighed for en interimistisk effektanalyse, når cirka 61 patienter havde oplevet en primær hændelse. Det blev fastslået, at der ville være behov for 121 hændelser ved den endelige analyse for at opnå tilstrækkelig styrke, ved brug af en log-rank-test.</p>



Stude populationen var baseret på data fra STELLAR fase 3-studiet, hvor hazard ratio for sotatercept-gruppen sammenlignet med placebogruppen blev observeret til 0,16 (95 % CI: 0,08 til 0,35) (5). Dog, i betragtning af forskellene i populationer og definitioner af endepunkter mellem STELLAR- og HYPERION-studierne, blev en hazard ratio på 0,55 antaget for det aktuelle studie.

Som annonceret i januar 2025 blev HYPERION stoppet tidligt baseret på de positive resultater fra den interimistiske analyse af fase 3 ZENITH-studiet og en gennemgang af den samlede mængde data fra sotatercept-kliniske program til dato. Alle patienter fik tilbud om at modtage sotatercept gennem SOTERIA open-label extensionsstudiet. Den foruddefinerede IA for HYPERION blev ikke gennemført. I stedet blev den endelige analyse udført ved brug af alle tilgængelige patientdata på tidspunktet for database-lock.

Effektanalyser blev udført i intention-to-treat-populationen, som omfattede alle randomiserede patienter med undtagelse af én patient, der blev randomiseret ved en fejl og straks trak sig fra studiet, inden vedkommende modtog studieintervention. Det primære endepunkt, TTCW, blev analyseret ved hjælp af stratificerede log-rank-tests baseret på randomiseringsfaktorer, med hazard ratios og 95 % konfidensintervaller estimeret ved hjælp af Cox proportional hazards-regressionsmodellen med Efrons metode til håndtering af ligheder. Patienter, der ikke oplevede nogen komponenter af det primære endepunkt inden datoen for database-låsning, blev censureret ved deres senest kendte studie-kontakt.

Sekundære endepunkter blev analyseret i en forudbestemt rækkefølge for at kontrollere type 1-fejlraten. Kontinuerlige variabler for ændringer i 6-minutters gangdistance og NT-proBNP blev analyseret ved hjælp af den stratificerede Wilcoxon-test med justerede rangordener (15,16). Denne ikke-parametriske test justerede endepunktsværdierne på tværs af randomiseringsstrata ved hjælp af Hodges-Lehmann-estimer for forskydning på strataniveau, efterfulgt af analyse (statistisk testning) med Wilcoxon rank-sum-testen. Outputtet gav en tosidet p-værdi og det tilsvarende Hodges-Lehmann-estimat for den samlede behandlingsforskel med 95 % konfidensinterval. Imputation: For patienter uden data på grund af død blev den dårligste rang tildelt; for patienter med manglende data på grund af ikke-fatalt klinisk forværring, den næstdårligste rang; og for øvrige manglende data blev der anvendt multiple imputering, som inkorporerede Fully Conditional Specification-regressionsmodellen

Dikotome sekundære endepunkter, såsom andelen af patienter, der opnår forbedring af MCI-endepunktet eller opretholder en lavrisikokategori i henhold til REVEAL Lite 2-risikomodelen, blev analyseret ved hjælp af den stratificerede Cochran-Mantel-Haenszel-test. Behandlingsforskellene blev angivet med 95 % konfidensinterval ved hjælp af Miettinen og Nurminen-metoden, stratificeret efter randomiseringsfaktoren med Cochran-Mantel-Haenszel-vægte. Patienter



med manglende data blev imputeret som ikke-respondere for at sikre en konservativ analyse.

- Den samlede overlevelse (tid til død) blev analyseret ved hjælp af samme tilgang som det primære endepunkt.

#### Undergruppe analyser

- Subgruppeanalyser blev udført på det primære effektendepunkt for at evaluere konsistensen af behandlingseffekten på tværs af forskellige foruddefinerede patientkategorier.

**Studienavn: SOTERIA**

**NCT-nummer:  
NCT04796337**

#### Formål

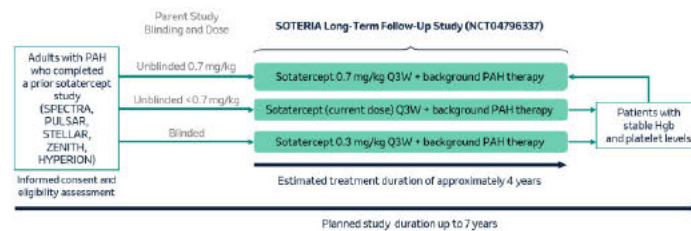
At demonstrere den langsigtede sikkerhed og opretholdelse af effekt hos patienter der modtager sotatercept. Studiet er et langsigtet open-label opfølgingsstudie.

#### Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år

Endelige resultater er ikke publiceret endnu, interim analyser er foretaget og der foreligger en publikation [60].

#### Studietype og -design

SOTERIA er et fase 3 open-label opfølgingsstudie med det primære formål at vurdere sikkerhed og tolerabilitet af sotatercept over tid til behandling af PAH, når det føjes til PAH-baggrundsbehandling.



#### Antal forsøgsdeltagere (N)

Forventet: 700 deltagere

#### Primære inklusionskriterier

- 18 år eller ældre, har afsluttet deres nuværende respektive PAH sotatercept kliniske undersøgelse og dets krav, og må ikke have stoppet tidligt
- Få en negativ graviditetstest som verificeret af investigator før start af administration af studiemedicin



	<ul style="list-style-type: none"><li>• Skal acceptere ikke at deltage i andre forsøg med lægemidler/enheder, mens de er tilmeldt MK-7962-004-undersøgelsen</li></ul>
<b>Primære eksklusionskriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Deltog ikke i et sotatercept PAH-"parent" forsøg</li><li>• Gik glip af mere end hvad der svarer til 4 på hinanden følgende doser mellem slutningen af PAH-"parent" forsøg og starten af SOTERIA.</li><li>• Tilstedeværelse af en igangværende alvorlig bivirkning (SAE), der opstod under en PAH sotatercept klinisk undersøgelse, der vurderes at være muligvis eller sandsynligvis relateret til sotatercept</li><li>• Gravide eller ammende kvinder</li></ul>
<b>Intervention</b>	<p>Interventionen er "single group assignment", hvor alle deltager modtager sotatercept.</p> <p>Sotatercept subkutan injektion i en dosis på 0,3 til 0,7 mg/kg.</p>
<b>Komparator(er)</b>	Ingen
<b>Opfølgningstid</b>	Forventet følgetid er op til syv år, mens den forventet periode for indrullering af patienter er fire år.
<b>Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?</b>	Nej.
<b>Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter</b>	<p>De primære endepunkter var;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antal deltagere, der oplever en uønsket hændelse (AE)</li><li>• Antal deltagere, der afbryder undersøgelsesbehandling på grund af en AE</li><li>• Antal deltagere med påviselige antistof-antistoffer (ADA'er)</li><li>• Laboratorieparametre (hæmatologi): Koncentration af røde blodlegemer, antal hvide blodlegemer, blodpladetal, hæmoglobin og hæmatokrit</li><li>• Laboratorieparametre (serumkemi): Koncentration af urinstof i blodet, kreatinin, total bilirubin, direkte bilirubin, AST, ALT, ALP, natrium, kalium, klorid, calcium, fosfor, glukose, magnesium, kuldioxid og albumin</li><li>• Laboratorieparameter: Koncentration af follikelstimulerende hormon (FSH)</li><li>• Ændring fra baseline i kropsvægt</li><li>• Ændring fra baseline i blodtryk</li><li>• Ændring fra baseline i elektrokardiogram (EKG)</li></ul>



- Laboratorieparametre (urinalyse): pH, vægtfylde, protein, glukose, bilirubin, ketoner, blod, leukocytetesterase, urobilinogen og nitrit

Sekundære endepunkter var;

- Skift fra baseline i 6-minutters gåafstand (6MWD)
- Ændring fra baseline i N-terminal pro-hormon B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) niveauer
- Ændring fra baseline i procentdelen af deltagere, der forbedrer sig i modificeret New York Heart Association (NYHA)/World Health Organization klassifikation af funktionel status (WHO FC)
- Ændring fra baseline i pulmonal vaskulær modstand (PVR)
- Samlet overlevelse (OS)
- Ændring fra baseline i procentdel af deltagere, der opretholder eller opnår en lav risikoscore ved hjælp af den forenklede franske risikoscoreberegner
- Ændring fra baseline i Borg Dyspnø Skala Kategori Ratio 10 (Borg CR 10) Score

<b>Analysemetode</b>	Ikke tilgængeligt endnu
<b>Undergruppeanalyser</b>	N/A
<b>Andre relevante oplysninger</b>	N/A



## Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

### Resultater pr. studie

STELLAR: Alle analyser blev udført i intention-to-treat-populationen med de forudspecificerede multiple-imputations-metoder til håndtering af manglende data. Manglende værdier i uge 24 på grund af død eller ikke-dødelige kliniske forværringsbegivenheder blev tildelt henholdsvis "worst-rank" eller "second worst-rank" rangscore. Manglende værdier i uge 24 på grund af andre årsager end dødsfald eller ikke-dødelige kliniske forværringshændelser blev udfyldt med brug af en "fully conditional specification regression model" (se supplementære materiale til STELLAR studiet [28]). Bredden af konfidensintervallerne er ikke blevet justeret for multiplicitet; intervallerne bør derfor ikke bruges til at udlede definitive behandlingseffekter for de sekundære endepunkter.

Tabel 38. Resultater pr. Studie (STELLAR)

Resultater af STELLAR - NCT04576988											
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
6MWD	BGT	160	1.0 (-0.3 to 3.5) meter				40.8	27.5 to 54.1	P<0.001	Non-parametrisk sammenligning ved Hodges–Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI) [28]	
	BGT + Sotatercept	163	34.4 (33.0 to 35.5) meter								P<0.001 for sammenligning af sotatercept med placebo på basis af aligned-rank stratified Wilcoxon test



## Resultater af STELLAR - NCT04576988

Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
WHO-FC	BGT	160	22/159 13.8 % (8.9 to 20.2)	15,6 %					P<0.001	Sammenligning på basis af Cochran-Mantel-Haenszel metoden -stratificeret I henhold til randomiserings faktorer for baggrundsterapi (mono/double terpi vs. triple terapi) og baseline WHO-FC (II vs. III).	[28]
	BGT + Sotatercept	163	48/163 29.4 % (22.6 to 37.1)								[28]
TTCW	BGT	160					Hazard Ratio: 0.16	0.08 to 0.35		Event-fri overlevelse er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren. HR er baseret på en Cox-proportional hazardmodel justering for stratificering og studiearm	[28]
	BGT + Sotatercept	163									[28]
MCI	BGT	160	16/159 10.1 % (5.9 to 15.8)	28,8 %					P<0.001	Sammenligning på basis af Cochran-Mantel-Haenszel metoden -stratificeret I henhold til randomiserings faktorer for baggrundsterapi (mono/double terpi vs. triple terapi) og baseline WHO-FC (II vs. III).	[28]
	BGT + Sotatercept	163	63/162								[28]



## Resultater af STELLAR - NCT04576988

Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
			38.9 % (31.3 to 46.9)								
French Risk Score	BGT	160	29/159 18.2 % (12.6 to 25.1)	21,3 %					P<0.001	Sammenligning på basis af Cochran-Mantel-Haenszel metoden -stratificeret i henhold til randomiserings faktorer for baggrundsterapi (mono/double terpi vs. triple terapi) og baseline WHO-FC (II vs. III).	[28]
	BGT + Sotatercept	163	64/162 39.5 % (31.9 to 47.5)								[28]
NT-proBNP	BGT	160	58.6 (46.0 to 67.0) pg/ml				-441.6	(-573.5 to -309.6)	P<0.001	Non-parametrisk sammenligning ved Hodges-Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI)  P<0.001 for sammenligning af sotatercept med placebo på basis af aligned-rank stratified Wilcoxon test	[28]
	BGT + Sotatercept	163	-230.3 (-236.0 to -223.0) pg/ml								[28]



## Resultater af STELLAR - NCT04576988

Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
PVR	BGT	160	32.8 (26.5 to 40.0) dyn · sec · cm <sup>-5</sup>				-234.6	(-288.4 to -180.8)	P<0.001	Non-parametrisk sammenligning ved Hodges–Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI)  P<0.001 for sammenligning af sotercept med placebo på basis af aligned-rank stratified Wilcoxon test	[28]



Resultater af ZENITH (afsluttet før tid grundet overvældende effekt, derfor resultater fra IA analyse)

Effekt mål	Studie arm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Komposit-ende punkt bestående af død, lungetransplantation eller PAH-relaterede hospitalsindlæggelser af min 24-timers varighed	BGT	86	47 patienter oplever en eller flere events							Event-fri overlevelse er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren. HR er baseret på en Cox-proportional hazardmodel justering for stratificering og studiearm	[45]
	BGT + Sotatercept	86	15 patienter oplever en eller flere events				Hazard Ratio: 0.24	0.13 to 0.43			
Overlevelse	BGT	86	13 dødsfald	-7.3 (-17.7 to 2.4)			Hazard Ratio: 0.42	0.17 to 1.07	0.0313	Event-fri overlevelse er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren. HR er baseret på en Cox-proportional hazardmodel justering for stratificering og studiearm. Ensidet P-værdi baseret på log-rank-test stratificeret efter randomiseringsstratifikationsfaktorer ved interimanalysen. Det statistiske kriterium for superiority af sotatercept i sammenligning med placebo ved interim analysen skulle være ensidet P værdi <0.0021	[45]
	BGT + Sotatercept	86	7 dødsfald								



Resultater af ZENITH (afsluttet før tid grundet overvældende effekt, derfor resultater fra IA analyse)

Effekt mål	Studie arm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Transplantations-fri overlevelse	BGT	86	Events (død + lunge transplantation): 19  6 patienter undergår lungetransplantation				Hazard Ratio: 0.34	0.15 to 0.78		Transplantation-fri overlevelse er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren. HR er baseret på en Cox-proportionel hazardmodel justering for stratificering og studiearm	[45]
	BGT + Sotatercept	86	Events: (død + lunge transplantation): 8  1 patient undergår lungetransplantation								
NT-proBNP	BGT	86	255.4 (211 to 263)  pg/ml				-2339.1 (-3378.7 to -1299.4)			Non-parametrisk sammenligning ved Hodges-	[28]



Resultater af ZENITH (afsluttet før tid grundet overvældende effekt, derfor resultater fra IA analyse)

Effekt mål	Studie arm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
	BGT + Sotater cept	86	-1233.0 (-1233 to -1233)  pg/ml							Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI)	
PVR	BGT	86	46.6 (36 to 104)  dyn · sec · cm <sup>-5</sup>				-339.6 (-511.1 to -168.1)			Non-parametrisk sammenligning ved Hodges–Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI)	
	BGT + Sotater cept	86	-156.6 (-160 to -152)  dyn · sec · cm <sup>-5</sup>								
6MWD	BGT	86	-5.4 (-9.5 to -1.0)  meter				63 (23.2 to 102.7)			Non-parametrisk sammenligning ved Hodges–	



### Resultater af ZENITH (afsluttet før tid grundet overvældende effekt, derfor resultater fra IA analyse)

Effekt mål	Studie arm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
	BGT + Sotatercept	86	45.4 (45.0 to 46.0) meter							Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI)	



Resultater af HYPERION (afsluttet før tid grundet overvældende effekt, derfor resultater fra IA analyse)

Effekt mål	Studie arm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forsk	95 % CI	P-værdi		
Event-drevet komposit-ende punkt bestående af død, PAH-relateret hospitalsindlæggelse, atrial septostomi, lungetransplantation og PAH-relateret forværring i tilstand	BGT	160	59 patienter oplever en eller flere events				Hazard Ratio: 0.24	0.14-0.41	P<0.001	Det primære endepunkt, TTCW, blev analyseret ved hjælp af stratificerede log-rank-tests baseret på randomiseringsfaktorer, med hazard ratios og 95 % konfidensintervaller estimeret ved hjælp af Cox proportional hazards-regressionsmodellen med Efrons metode til håndtering af ligheder.	[48]
	BGT + Sotatercept	160	17 patienter oplever en eller flere events								
MCI	BGT	160	21/144 14.6 %				14.45 (5.12 to 23.92)		P = 0.003	Sammenligning på basis af Cochran-Mantel-Haenszel metoden -stratificeret i henhold til randomiseringsfaktorer	
	BGT + Sotatercept	160	42/143 29.4 %								
NT-proBNP	BGT	86	-10.3 (-18 to -7)					-308.6 (-434.84 to -182.37)		Non-parametrisk sammenligning ved Hodges-	



Resultater af HYPERION (afsluttet før tid grundet overvældende effekt, derfor resultater fra IA analyse)

Effekt mål	Studie arm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forsk	95 % CI	P-værdi		
			pg/ml							Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI)	
	BGT + Sotatercept	86	-199.3 (-211 to -188) pg/ml								
6MWD	BGT	86	16.07 (14.3 to 19.6) meter				21.4 (4.65 to 38.24)			Non-parametrisk sammenligning ved Hodges-Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI)	
	BGT + Sotatercept	86	29.09 (28.0 to 32.5) meter								



## Appendix C. Komparativ analyse af effekt

Tabel 39. Komparativ analyse af studier

Effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		

N/A



## Appendix D. Ekstrapolering

For at opnå den relevante tidshorisont i modellen er de inkluderede effektmål ekstrapoleret. Antagelser og grafer er præsenteret i nedenstående afsnit.

### D.1 Ekstrapolering af overlevelse (OS)

#### D.1.1 Datainput

I dette afsnit beskrives vurderingen af proportionale hazards på baggrund af Rosenkrantz et al. (2023) [50] som er baseret på RWE fra COMPERA registret – et af de største PAH multicenter registrer i verden. Herefter beskrives de metoder, der er brugt til at ekstrapolere OS-data.

#### D.1.2 Model

N/A

#### D.1.3 Proportionale hazarder

Før parametriske modeller blev tilpasset til overlevelseskurver, blev der udført adskillige test for at teste validiteten af antagelsen om proportional hazards for begge litteraturkilder for OS-kurverne [50, 73]. Især for OS-kurverne blev kumulativ hazard og log af kumulativ hazard tegnet for hvert risikolag og sammenlignet med referencerisikolag (lav risiko). Derudover blev en global Schoenfeld-test (Grambsch og Therneau) udført, og Schoenfeld-residualer blev tegnet grafisk for hver komparator. Formålet med Schoenfeld-testen var at vurdere, om effekten af hvert risikolag på hazard var konstant over tid, idet en ikke-signifikant p-værdi indikerer, at proportional hazards-antagelsen er opfyldt. Vurderingen af proportional hazards er særlig relevant i forbindelse med ekstrapolering af OS, idet anvendelsen af parametriske modeller forudsætter, at de relative forskelle i dødelighed mellem risikolag kan antages at være stabile over tid, herunder også ud over den observerede opfølgingsperiode.



For Rosenkranz et al. (2023) [50] (base case), viste grafer over OS, kumulativ hazard og log kumulativ hazard ingen krydsning af mellem-lav (IL) risiko, mellem-høj (IH) risiko og høj risiko med referencerisikostrata: lav risiko (se



Figur 41). Graferne for OS for IL-risiko og IH-risiko forbliver relativt parallelle i det meste af tiden - forskellen mellem høj risiko og lav risiko så dog ud til at vokse over tid. Dette var sandsynligvis delvist påvirket, af den mindre stikprøvestørrelse for høj risiko sammenlignet med de tre andre risikolag.

Figur 42 illustrerer Schoenfeld-testen for Rosenkranz et al. (2023) [50]. Den øverste graf viser de skalerede Schoenfeld-residualer for risikovariablen som punkter plottet mod tid, sammen med en glattet kurve og tilhørende konfidensbånd. Den glatte kurve kan fortolkes som et estimat af den tidsafhængige kovariateffekt,  $\beta(t)$ , og anvendes til at vurdere, om effekten ændrer sig systematisk over tid.

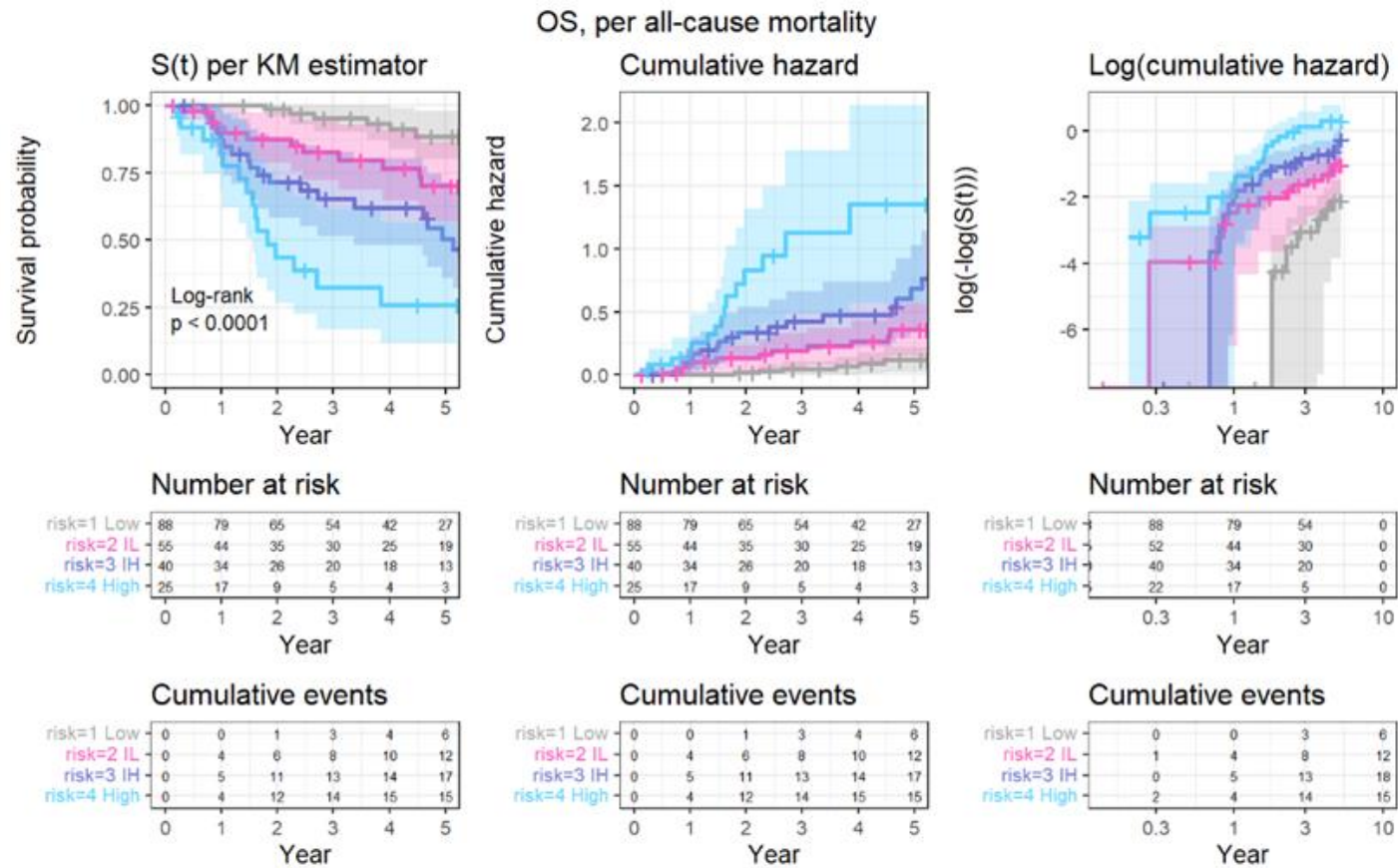
Den nederste graf viser de samme residualer som røde punkter over tid, igen med en glat kurve omkring nul samt stiplede konfidensbånd.

For at proportional-hazard-antagelsen kan anses for opfyldt, forventes den glatte kurve i begge grafer at forløbe omtrent vandret og ligge tæt omkring nul, hvilket indikerer, at kovariatens effekt er stabil over tid. En tydelig stigende eller faldende trend i den glatte kurve ville derimod pege på tidsafhængige effekter og dermed et brud på antagelsen om proportional hazards.

Der er ikke noget klart mønster i Schoenfeld-residualerne, den glatte kurve forløber omtrent vandret omkring nul, og p-værdien for Schoenfeld-testen er større end 0,05 ( $p=0,3722$ ), hvilket indikerer, at antagelsen om proportional hazards er overholdt. Dette understøtter således, at effekten af risikolag kan betragtes som konstant over tid.

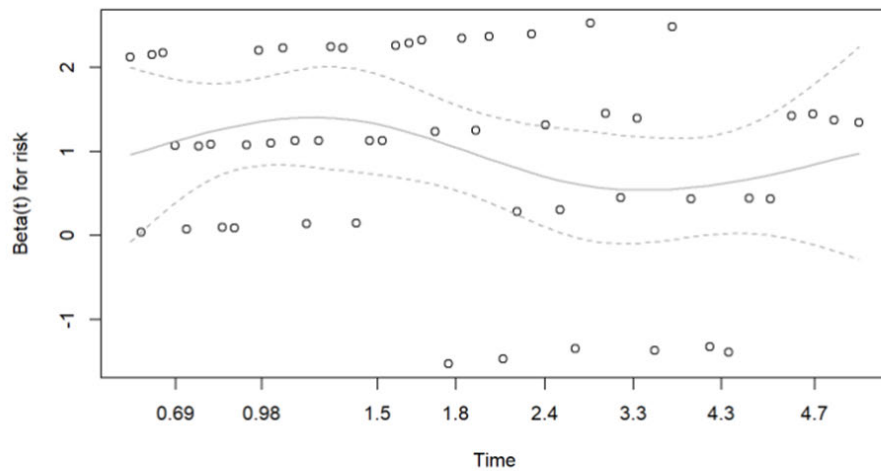


Figur 41. Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Rosenkranz et al. (2023)



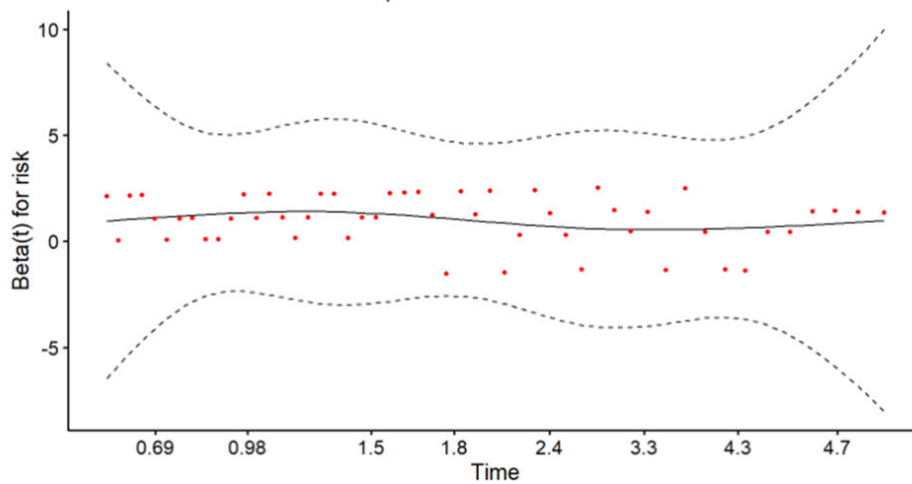


Figur 42. Schoenfeld-test og residualer for Rosenkranz et al. (2023) [50]



Global Schoenfeld Test p: 0.3722

Schoenfeld Individual Test p: 0.3722



Figur 44 viser tilsvarende Schoenfeld-residualerne for Boucly et al. (2022) [73] (scenarieanalyse). De svagt skrånende samt indbyrdes forskudte forløb i den øverste graf antyder, at effekten ikke er fuldstændig konstant. Den glattede kurve ligger her let bølgende omkring nul og hovedsageligt inden for konfidensgrænserne. Grafisk, giver Schoenfeld-residualerne derfor indtryk af en relativt stabil effekt, som man ville forvente under proportional hazards. Den globale Schoenfeld-test resulterer imidlertid i en meget lav p-værdi ( $p \approx 0,0001$ ), hvilket statistisk set indikerer, at risikolagens effekt på hazard varierer over tid, og at antagelsen om proportional hazards derfor er brudt. Den tilsyneladende diskrepans mellem den lave p-værdi og den relativt flade kurve kan skyldes, at selv små afvigelser fra proportionalitet bliver statistisk signifikante i et stort datasæt; derfor er det vigtigt både at inddrage den formelle test og den grafiske vurdering ved fortolkningen.

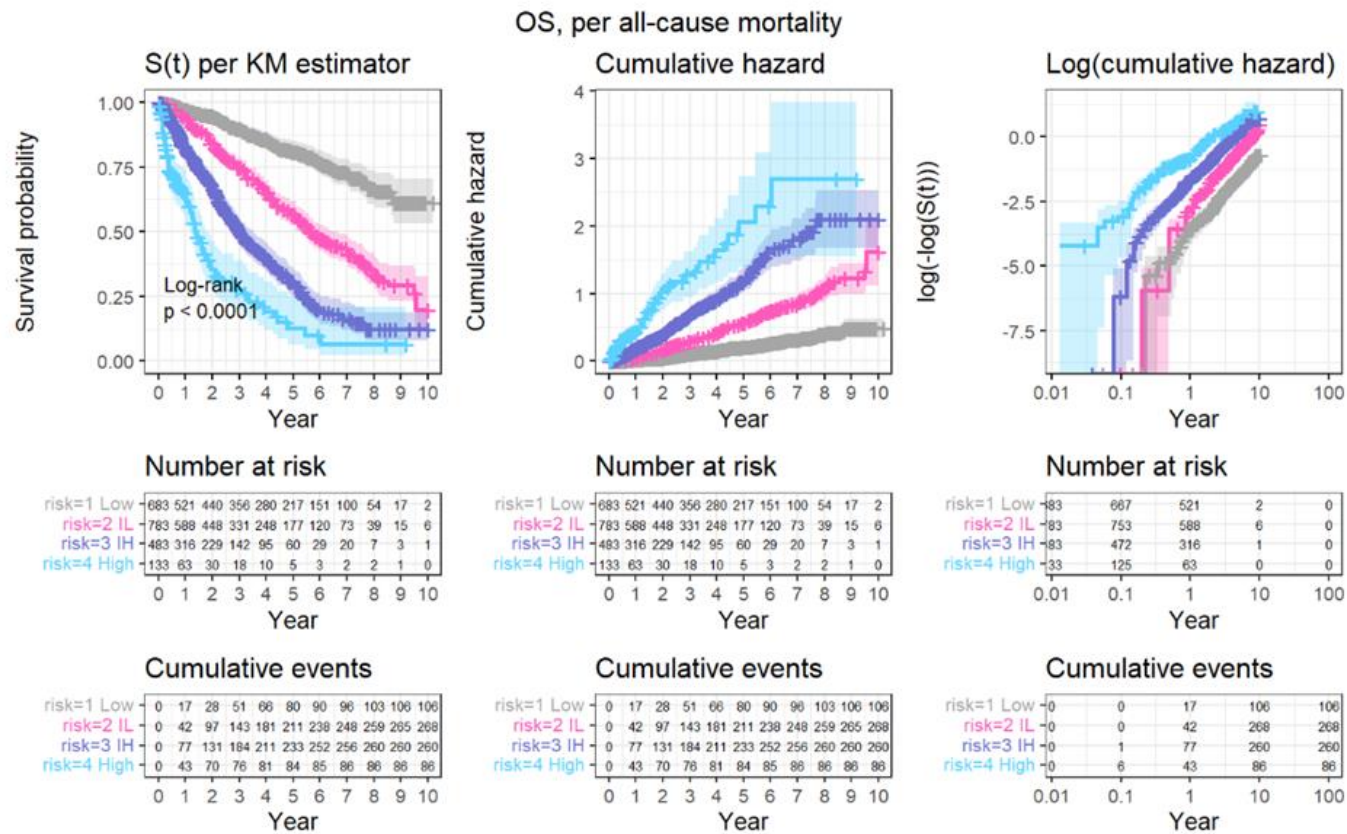
For Boucly et al. (2022) [73] blev antagelsen om proportional hazards derfor delvist overtrådt, både på grund af en vis krydsning i log(kumulativ fare)-kurver for IL- og



lavrisiko-lag (Figur 43) og en p-værdi på 0,00008855 (afrundet til 0,0001 i nederste graf) for den globale Schoenfeld-test (Figur 44). Imidlertid så den proportionale hazardantagelse ud til at holde (i det mindste visuelt) for høj- og IH-risikolag, hvorfor den proportionale hazardantagelse blev brugt for alle tre risikolag i scenarieanalysen baseret på Boucly et al. (2022). Dette er dog vigtig at have in mente, og resultaterne af denne scenarieanalyse bør fortolkes med forsigtighed. Også af denne grund har vi baseret vores base case på Rosenkranz et al. (2023) [50].

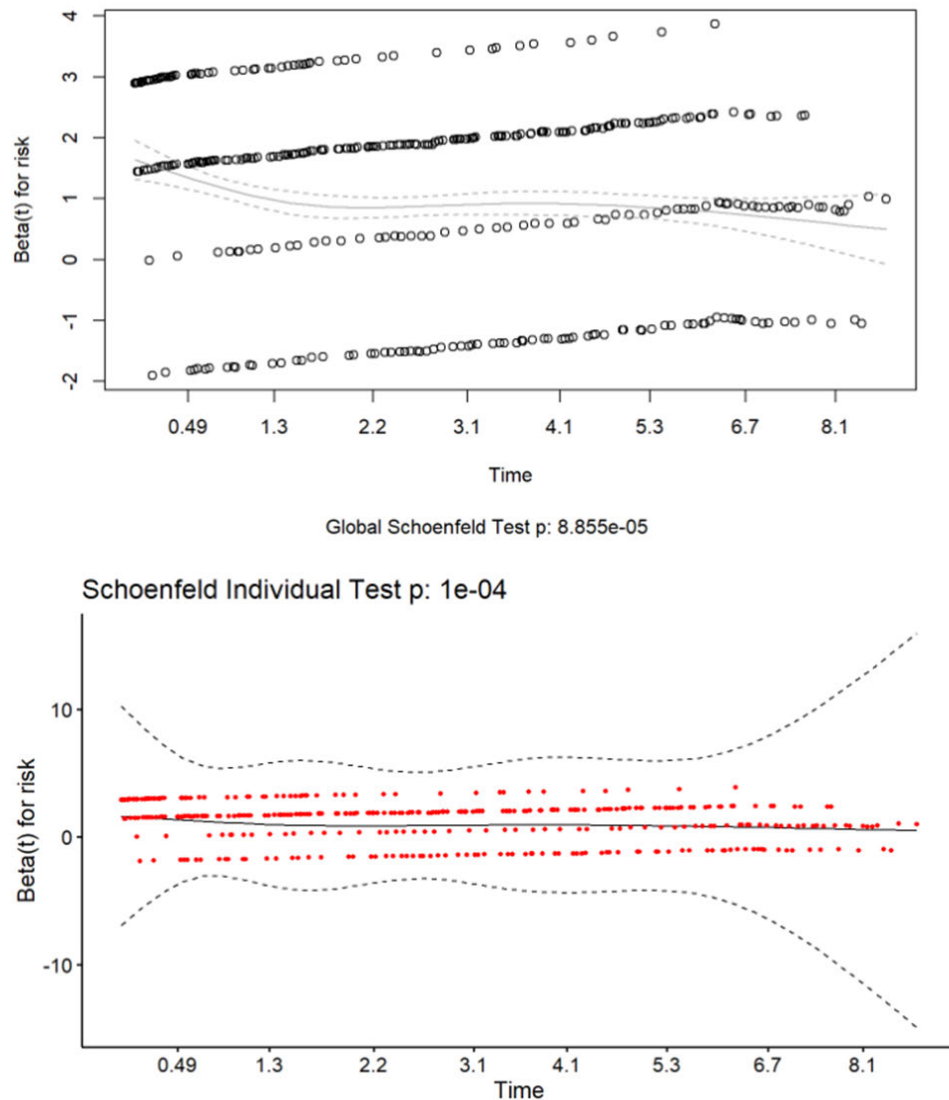


Figur 43. Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Boucly et al. (2022)





Figur 44. Schoenfeld-test og residualer for Boucly et al. (2022) [61].



#### D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC), visual fit og hazard kurverne

##### D.1.4.1 Fælles tilpasning af parametriske modeller

Udvælgelsen af parametriske overlevelsesmodeller afhang af kliniske eksperters vurderinger vedrørende langsigtet hazardmønstre, efterfulgt af vurdering af god statistisk fit (som vurderet via tilpasningsstatistikker inklusive AIC og BIC og visuel inspektion). Mere specifikt understøttede kliniske eksperters udtalelser brugen af parametriske modeller forbundet med et stigende hazardmønster, mens tilpasningsstatistikker understøttede brugen af parametriske modeller forbundet med lavere AIC- og BIC-estimer. Denne proces blev udført i overensstemmelse med National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit Technical Support Document 14 [74].



I nedenstående tabel præsenteres resultaterne af AIC og BIC for de fælles tilpassede parametriske modeller. Ud fra tabellen ses at den parametriske funktion med det bedste fit er log-normal på baggrund af Rosenkranz et al. (2023), og generaliseret gamma og log-logistisk baseret på Bouckly et al. (2022) (se tabel XI).

**Table XII: Statistisk fit af OS ekstrapoleret for begge arme**

<b>Rosenkranz et al. (2023)</b>			
<b>Parametric distribution</b>	<b>AIC estimate</b>	<b>Parametric distribution</b>	<b>BIC estimate</b>
Log-normal	322	Log-normal	339
Generalized gamma	324	Log-logistic	341
Log-logistic	325	Exponential	342
Gamma	327	Gamma	343
Weibull	328	Generalized gamma	344
Exponential	329	Weibull	345
<b>Gompertz</b>	<b>330</b>	<b>Gompertz</b>	<b>347</b>
<b>Bouckly et al. (2022)</b>			
<b>Parametric distribution</b>	<b>AIC estimate</b>	<b>Parametric distribution</b>	<b>BIC estimate</b>
Generalized gamma	4145	Log-logistic	4176
Log-logistic	4148	Generalized gamma	4179
Gamma	4153	Gamma	4181
Weibull	4160	Weibull	4189
Log-normal	4164	Log-normal	4192
<b>Gompertz</b>	<b>4174</b>	<b>Gompertz</b>	<b>4202</b>
Exponential	4201	Exponential	4223

The parametric distributions in bold were selected for the base-case analyses.

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion.

Blandt alle de fælles tilpassede parametriske modeller monteret på KM-kurverne fra Rosenkranz et al. (



Figur 45) blev Gompertz- og Weibull-modellerne med et klart monotont stigende hazardmønster af kliniske eksperter (Vallerie McLaughlin og Marius M. Hoepfer) anset for at være mere klinisk plausible. Gompertz-modellen var forbundet med højere dødelighed på lang sigt sammenlignet med Weibull-modellen og førte dermed til mere konservative overlevelsesresultater for sotatercept. Således blev Gompertz-modellen inkluderet i base casen med Weibull-modellen undersøgt i en scenarieanalyse. Disse observationer var også anvendelige for de afhængige modeller tilpasset KM-kurverne fra Boucly et al. (

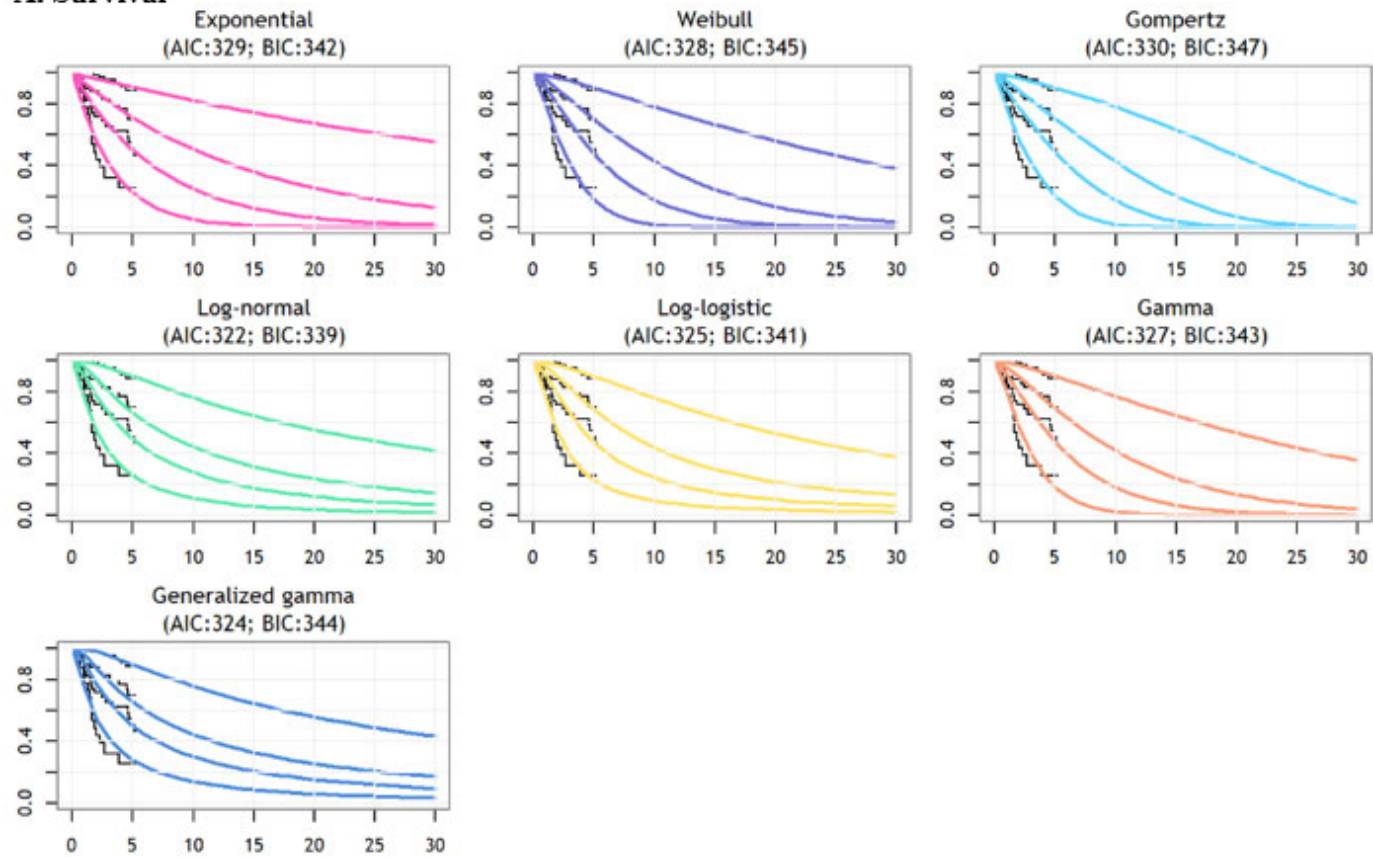


Figur 46).



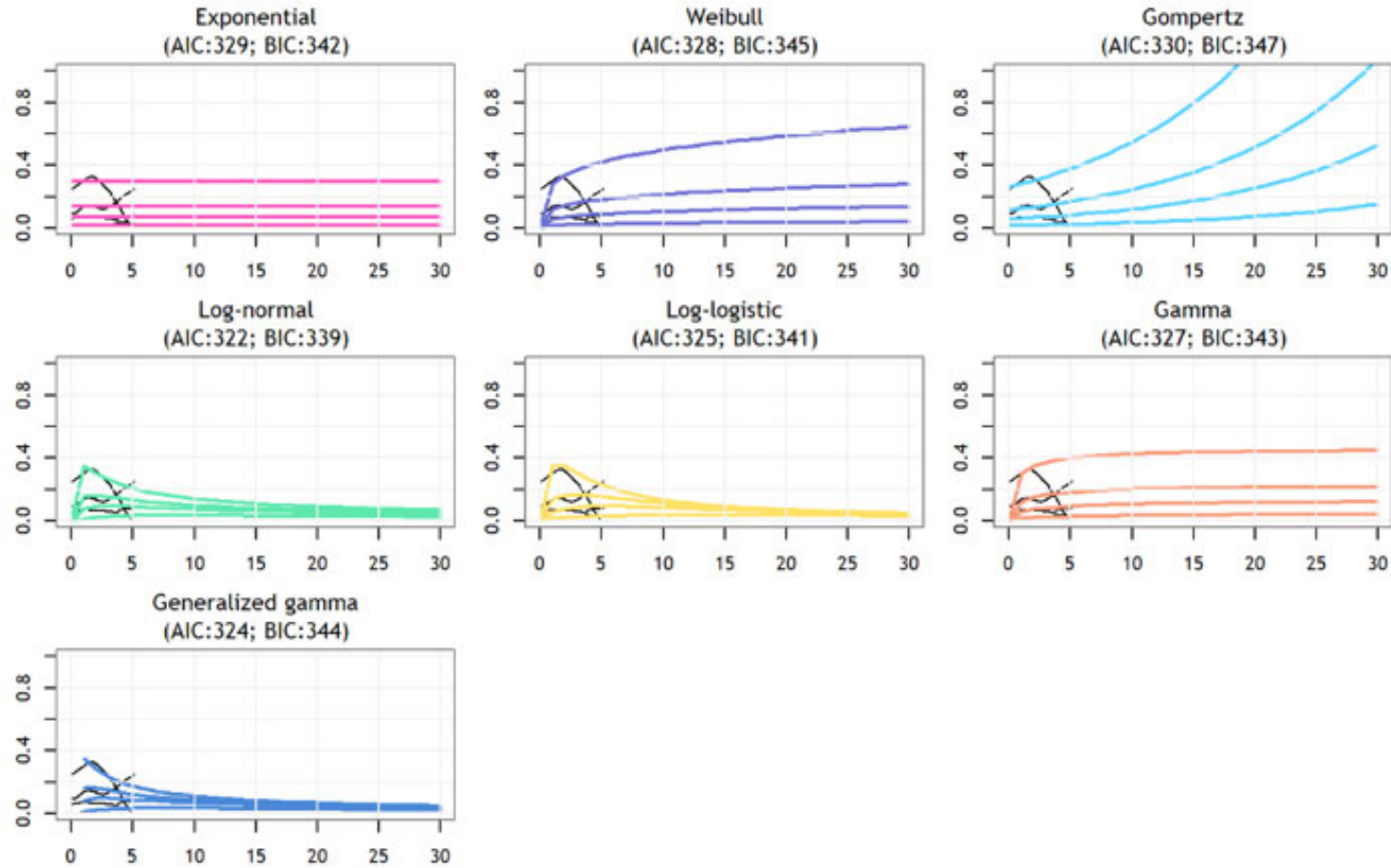
Figur 45. Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





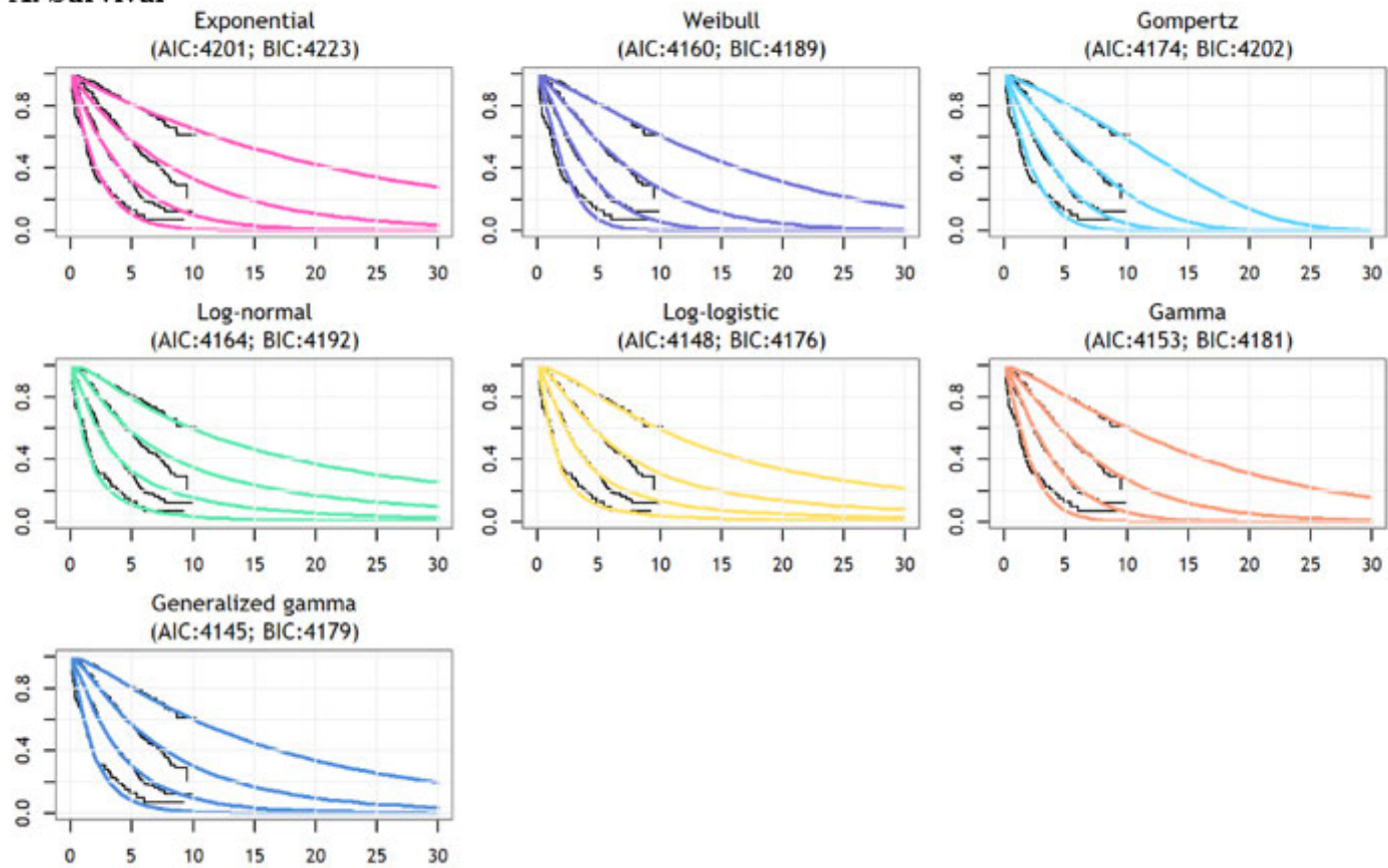
## B. Hazards





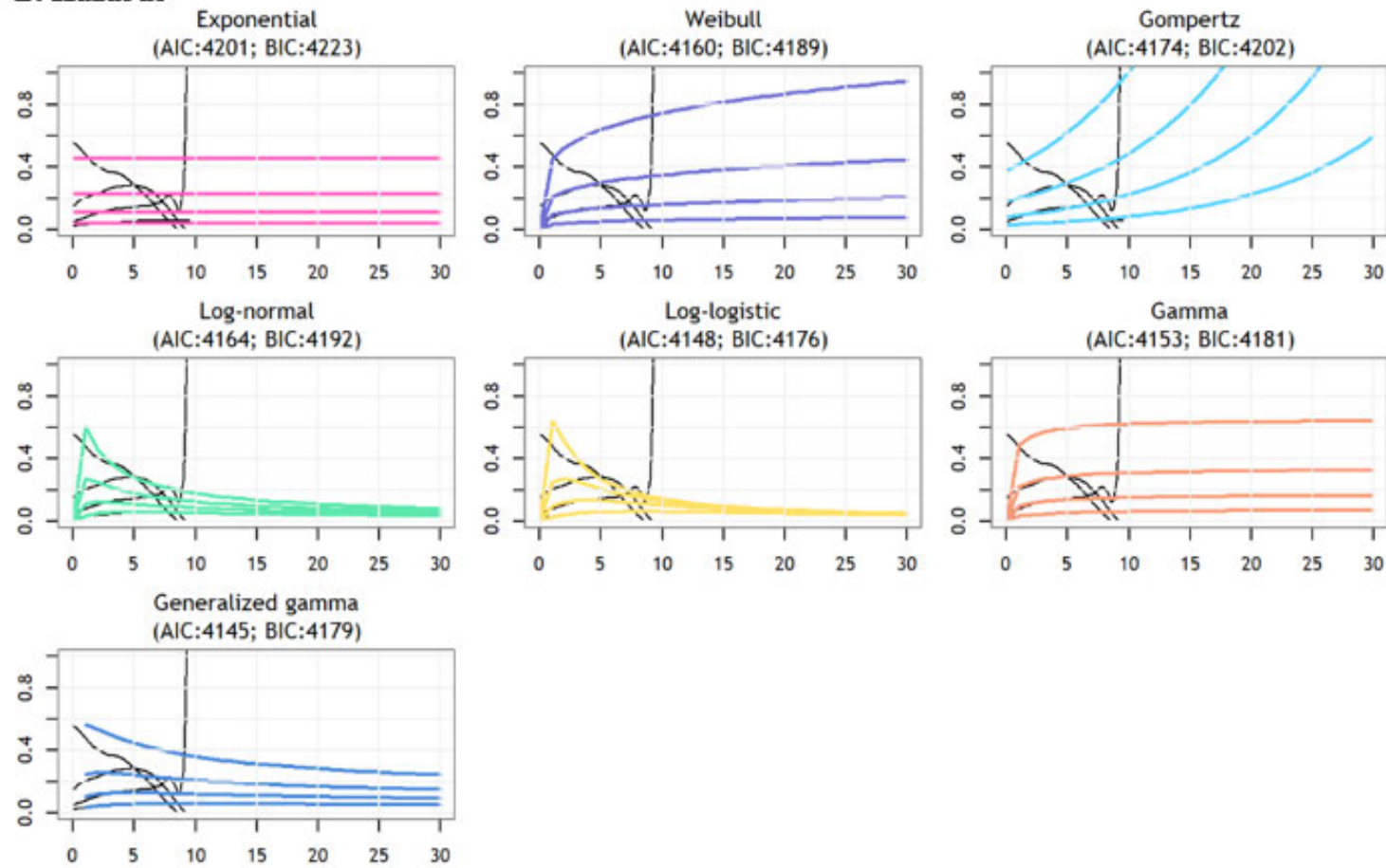
Figur 46. Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Boucky et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





## B. Hazards





#### D.1.4.2 Seperat tilpasning af parametriske modeller

I tabellen nedenfor præsenteres resultaterne af AIC og BIC for de separat tilpassede parametriske modeller. Ud fra tabellen ses at den parametrisk funktion med det bedste fit for lav risiko gruppen baseret på Rosenkrantz et al. (2023) er generaliseret gamma og log-normal modellerne. For mellem-lav risikogruppen og høj risikogruppen er det den eksponentielle funktion og for mellemhøj risikogruppen er det generaliseret gamma. Resultaterne baseret på Bouckly et al. (2022) er også præsenteret i nedenstående tabel.

Tabel XIII: Statistisk fit af OS ekstrapoleret for hver risikostratum

<b>Rosenkrantz et al. (2023)</b>			
<b>Parametric distribution</b>	<b>AIC estimate</b>	<b>Parametric distribution</b>	<b>BIC estimate</b>
<b>Low risk</b>			
Generalized gamma	58	Log-normal	63
Log-normal	58	Log-logistic	64
Log-logistic	59	Exponential	64
Gamma	59	Gamma	64
Weibull	59	Weibull	64
Gompertz	60	Gompertz	65
Exponential	61	Generalized gamma	66
<b>Intermediate low risk</b>			
Exponential	90	Exponential	92
Log-normal	91	Weibull	96
Weibull	92	Gompertz	96
Gompertz	92	Log-normal	96
Log-logistic	92	Log-logistic	96
Gamma	92	Gamma	96
Generalized gamma	93	Generalized gamma	99
<b>Intermediate high risk</b>			
Generalized gamma	103	Generalized gamma	108
Log-normal	108	Log-normal	111
Exponential	109	Exponential	111
Weibull	109	Log-logistic	113
Log-logistic	109	Gamma	113
Gamma	110	Weibull	114
Gompertz	111	Gompertz	114
<b>High risk</b>			
Exponential	68	Exponential	70
Log-normal	68	Log-logistic	70
Log-logistic	68	Log-normal	71
Gamma	69	Gamma	72
Weibull	70	Weibull	72
Gompertz	70	Gompertz	73
Generalized gamma	70	Generalized gamma	74
<b>Bouckly et al. (2022)</b>			
<b>Parametric distribution</b>	<b>AIC estimate</b>	<b>Parametric distribution</b>	<b>BIC estimate</b>
<b>Low risk</b>			
Gamma	871	Gamma	880
Log-logistic	872	Log-logistic	881
Weibull	872	Weibull	881
Generalized gamma	873	Log-normal	883



Log-normal	874	Gompertz	884
Gompertz	875	Exponential	886
Exponential	882	Generalized gamma	887
<b>Intermediate low risk</b>			
Generalized gamma	1670	Gamma	1680
Gamma	1671	Log-normal	1681
Log-logistic	1672	Log-logistic	1682
Log-normal	1672	Weibull	1683
Weibull	1674	Generalized gamma	1684
Gompertz	1693	Gompertz	1702
Exponential	1719	Exponential	1723
<b>Intermediate high risk</b>			
Gamma	1278	Gamma	1287
Generalized gamma	1280	Weibull	1288
Weibull	1280	Generalized gamma	1292
Log-logistic	1284	Log-logistic	1293
Gompertz	1287	Exponential	1294
Log-normal	1290	Gompertz	1295
Exponential	1290	Log-normal	1298
<b>High risk</b>			
Gompertz	307	Exponential	313
Weibull	308	Gompertz	313
Log-logistic	309	Weibull	314
Gamma	309	Log-logistic	314
Generalized gamma	309	Log-normal	315
Exponential	310	Gamma	315
Log-normal	310	Generalized gamma	317

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion.

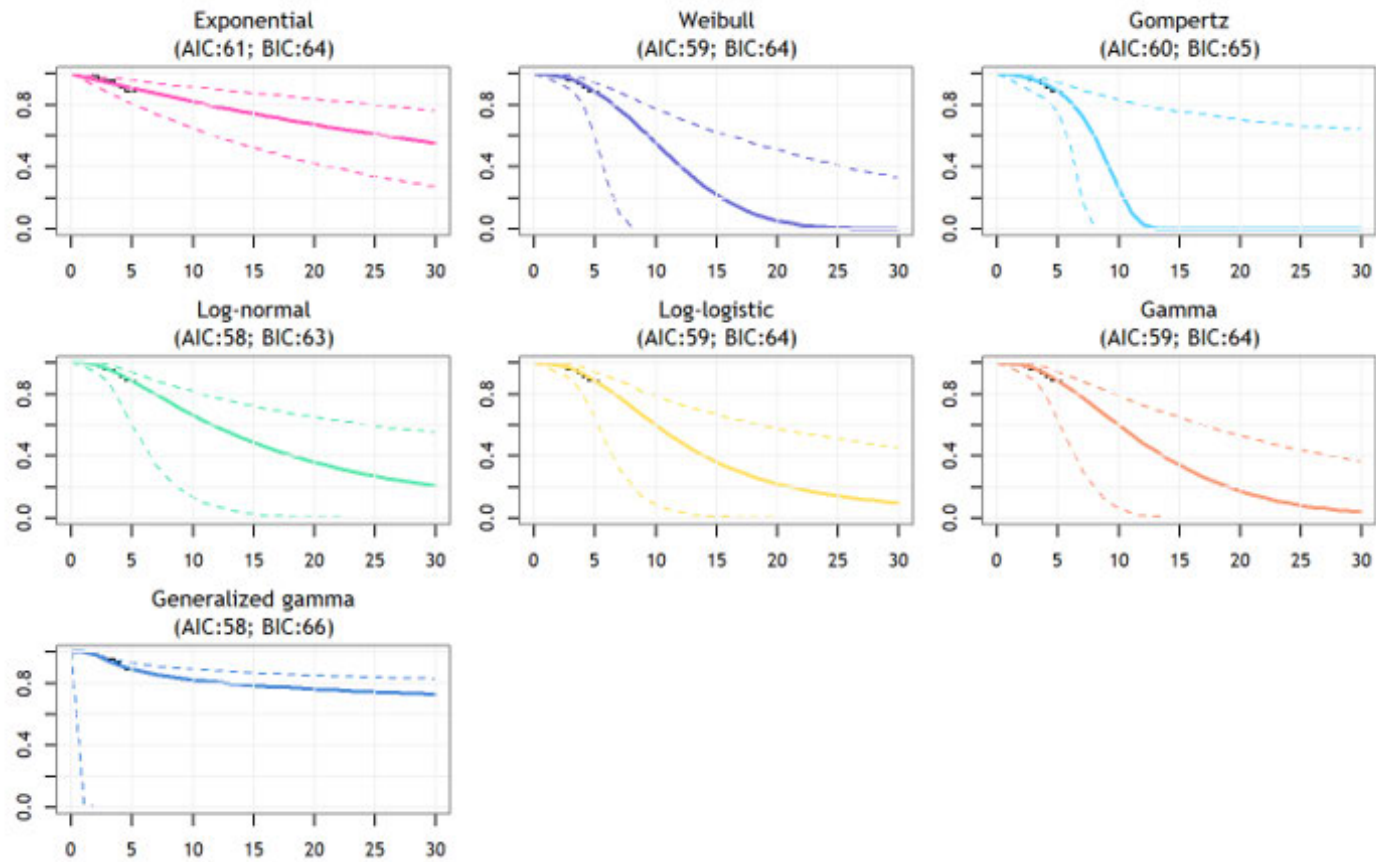
### **Lav risiko**

Blandt alle de separat tilpassede modeller for lavrisikopatienterne (Figur 47 og Figur 48) er det kun de uafhængige Gompertz- og Weibull-modeller for Rosenkranz et al. og den uafhængige Gompertz-model for Boucly et al. udviste et klart monotont stigende hazardmønster og blev derfor vurderet som mere klinisk plausible. Men som delvist diskuteret tidligere, givet den lille stikprøvestørrelse (nemlig et lille antal patienter i risiko over tid fra KM-kurven), var disse modeller forbundet med betydelig usikkerhed (som indikeret af 95 %-intervallet pr. stiplede linjer i Figur 47 og Figur 48) og bør derfor bruges og fortolkes med forsigtighed.



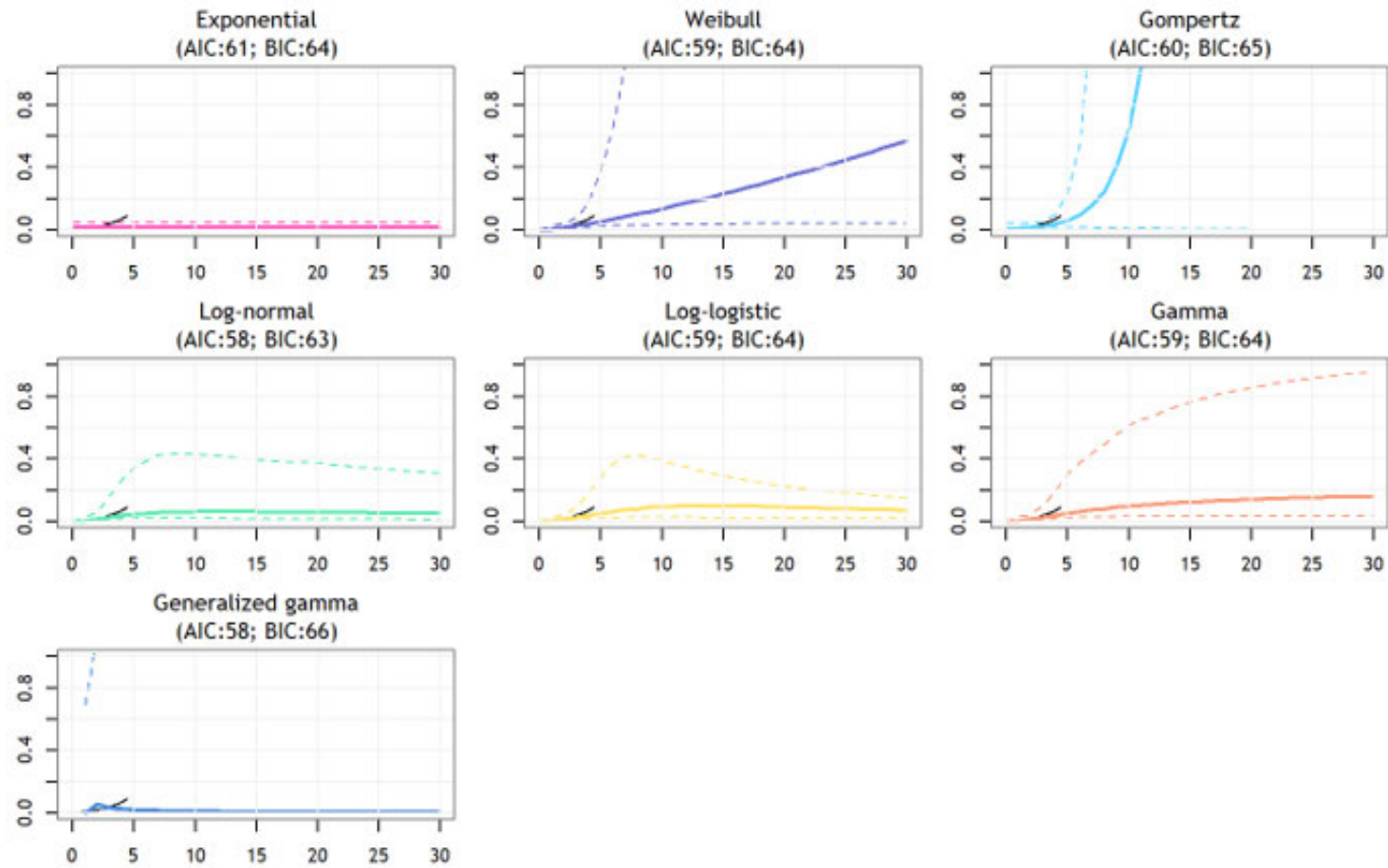
Figur 47. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for lavrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





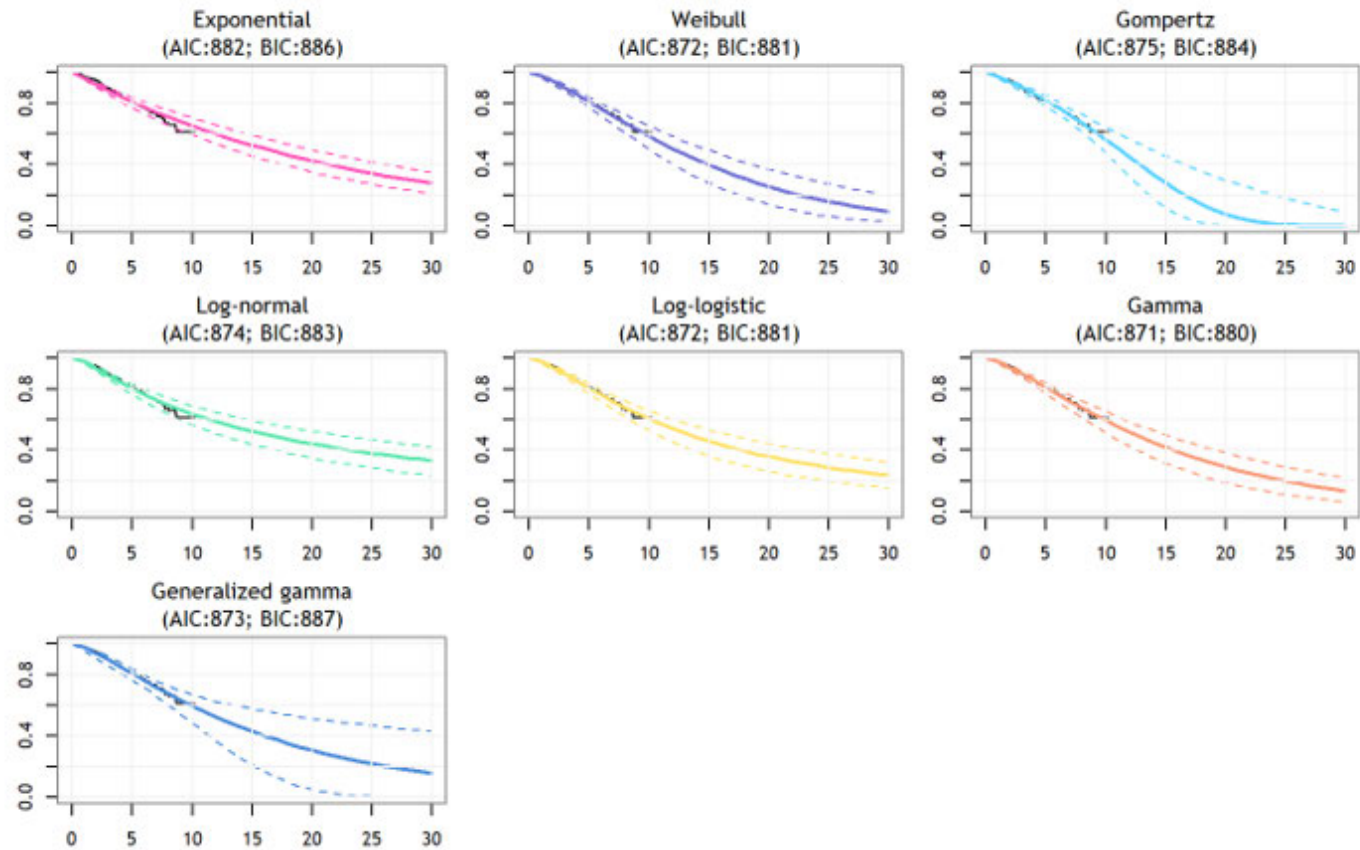
## B. Hazards





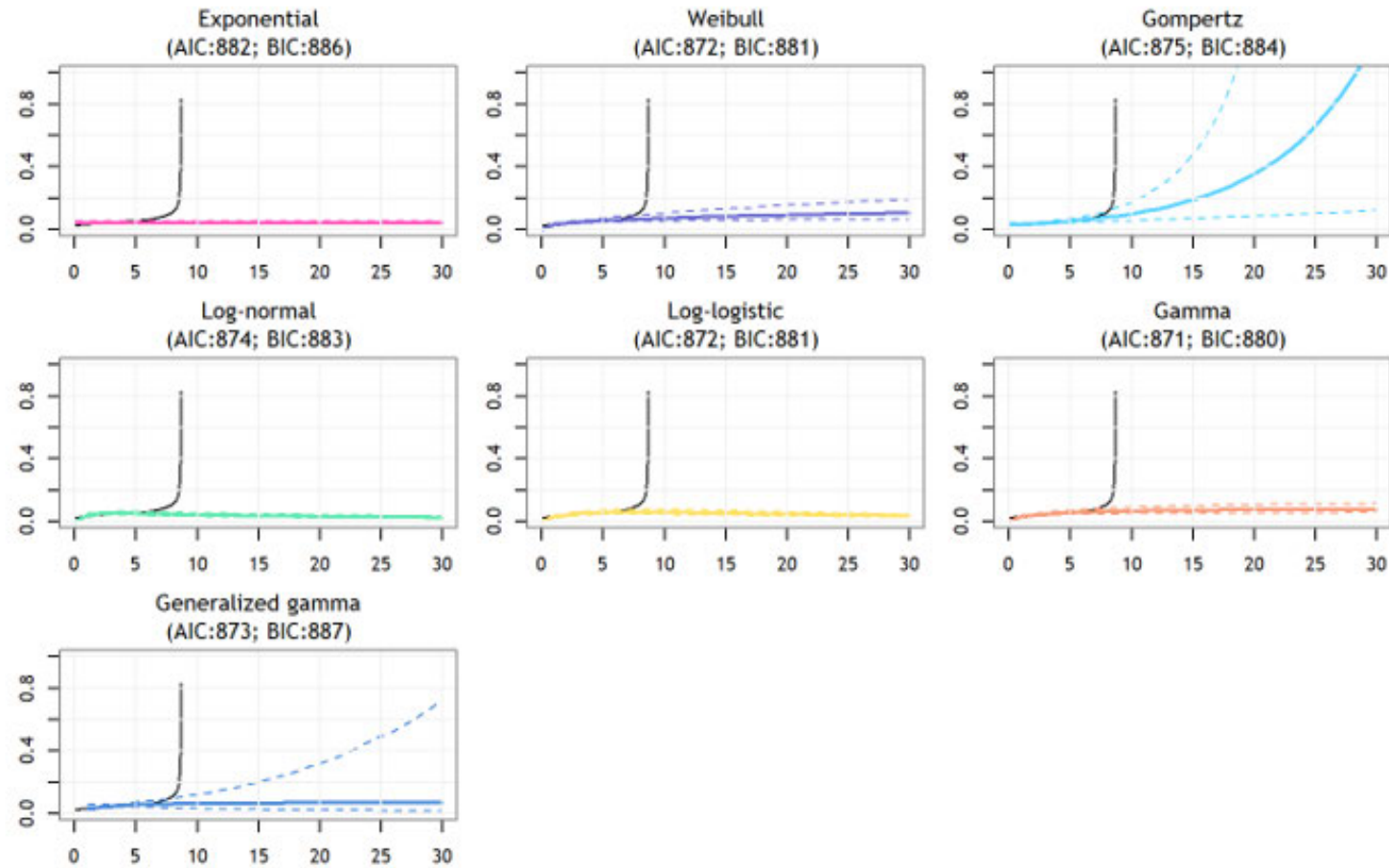
Figur 48. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for lavrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





## B. Hazards





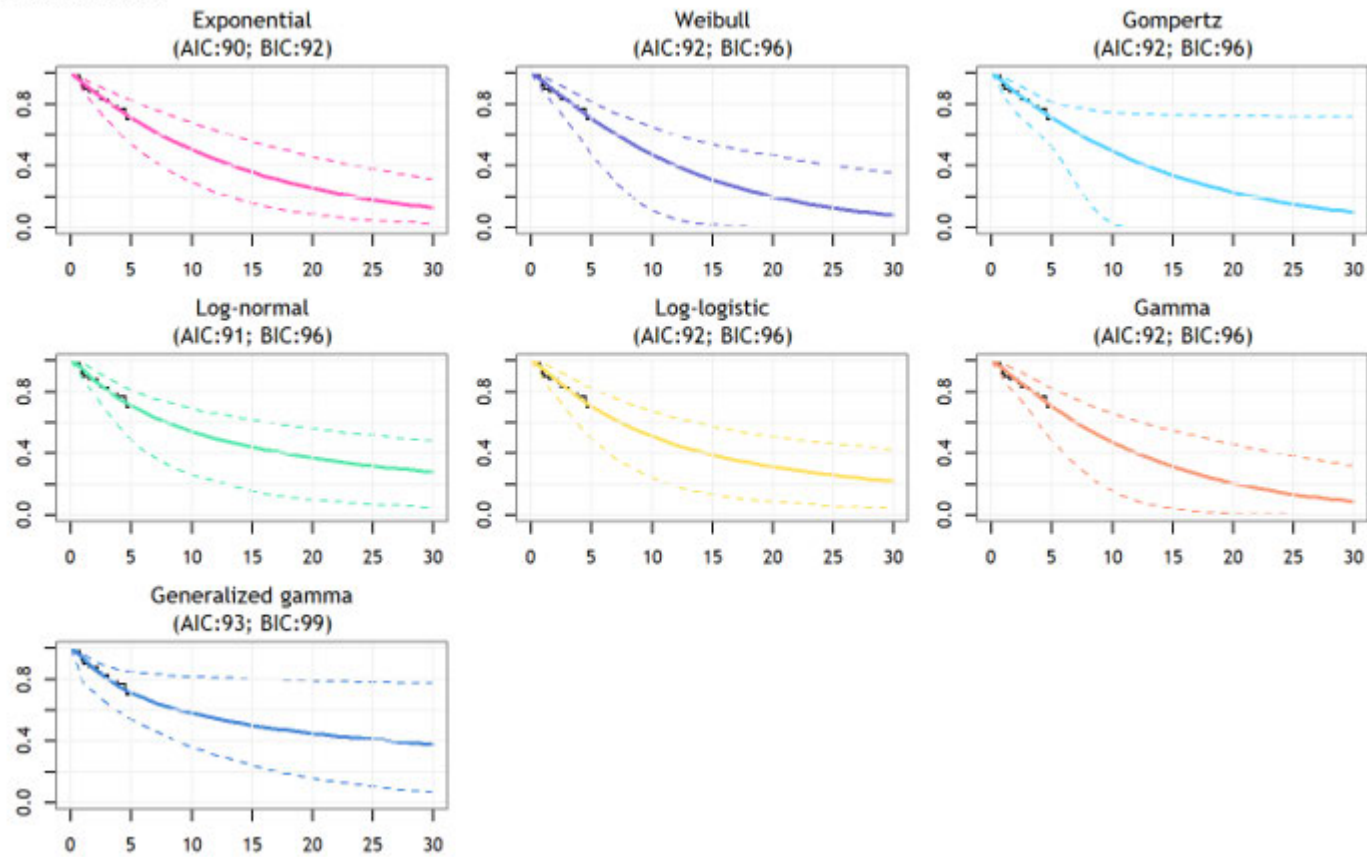
### ***Mellem-lav risiko og mellem-høj risiko***

Disse ovennævnte observationer for lav risiko var også anvendelige for de uafhængige modeller tilpasset til mellem-lav risiko (Figur 49 og Figur 50) og mellem-høj risiko (Figur 51 og Figur 52).



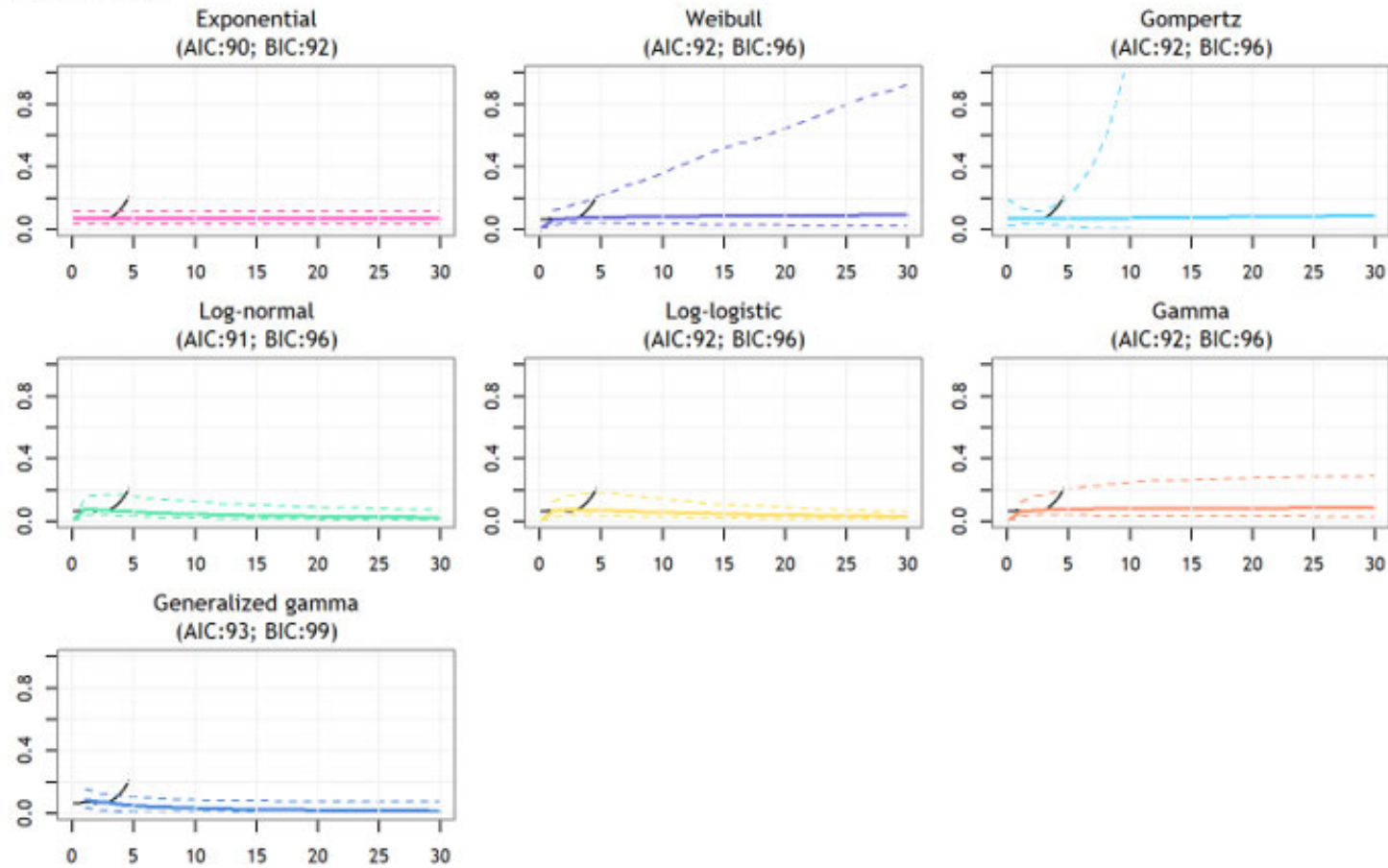
Figur 49. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemlavrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





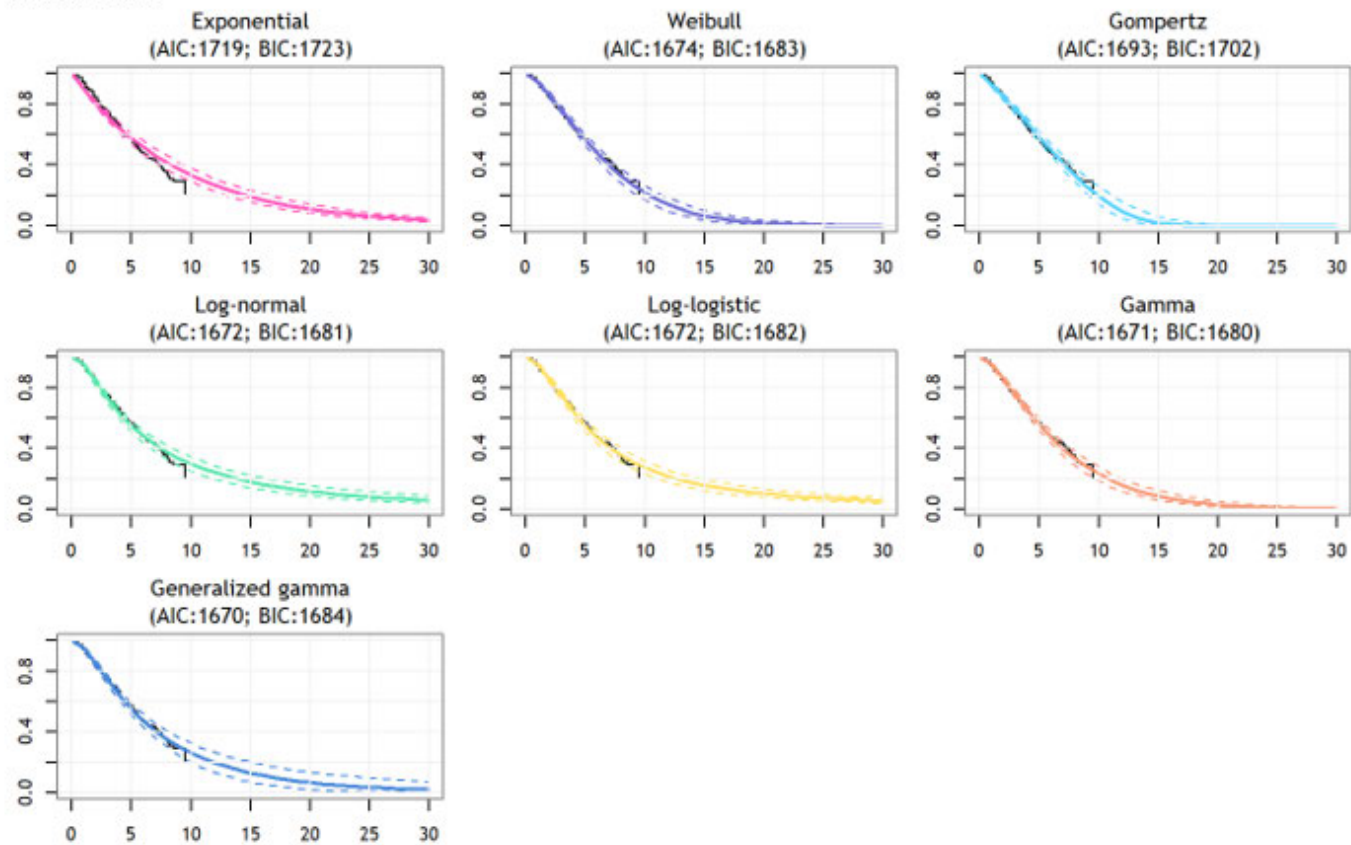
## B. Hazards





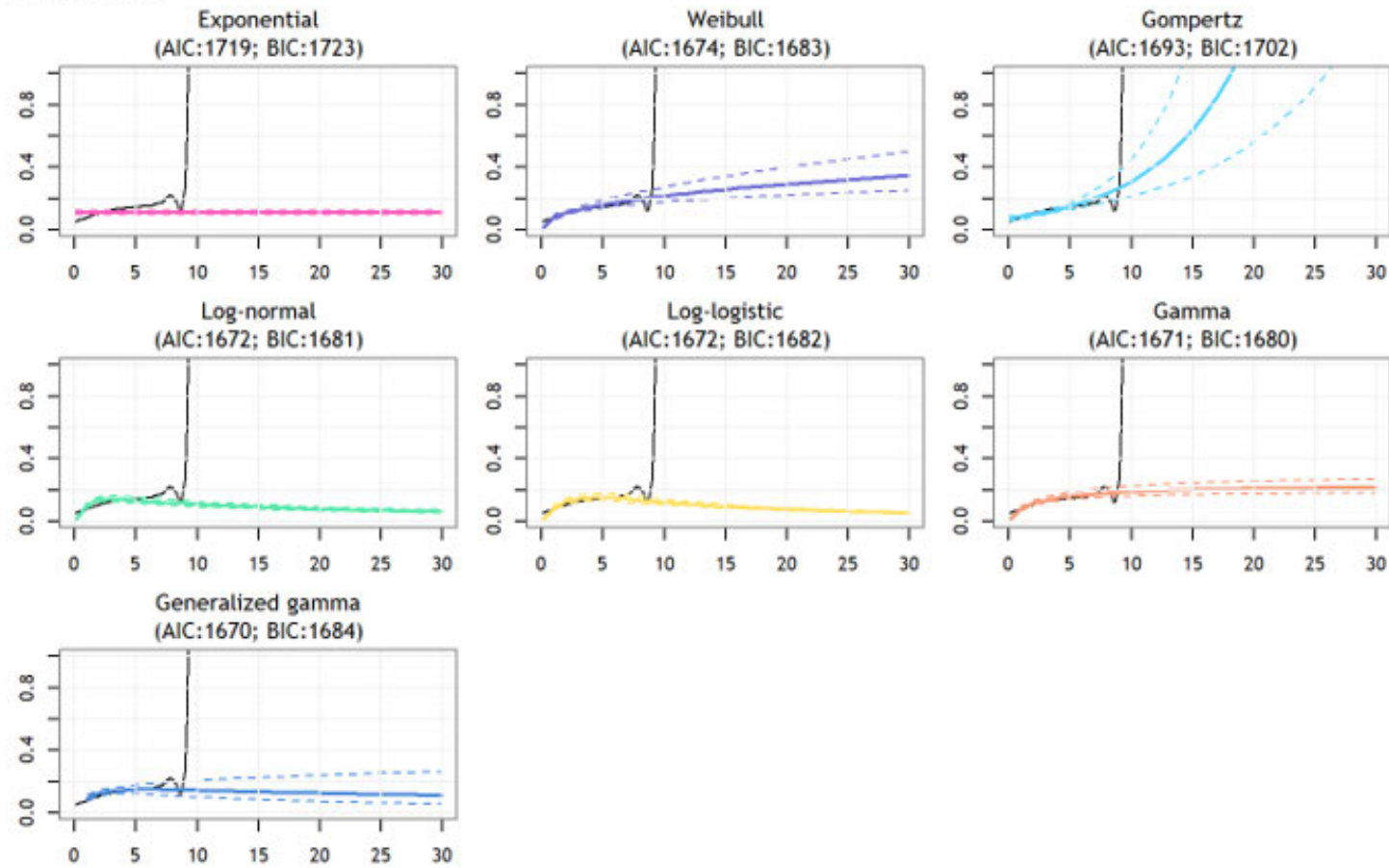
Figur 50: Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemlavrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





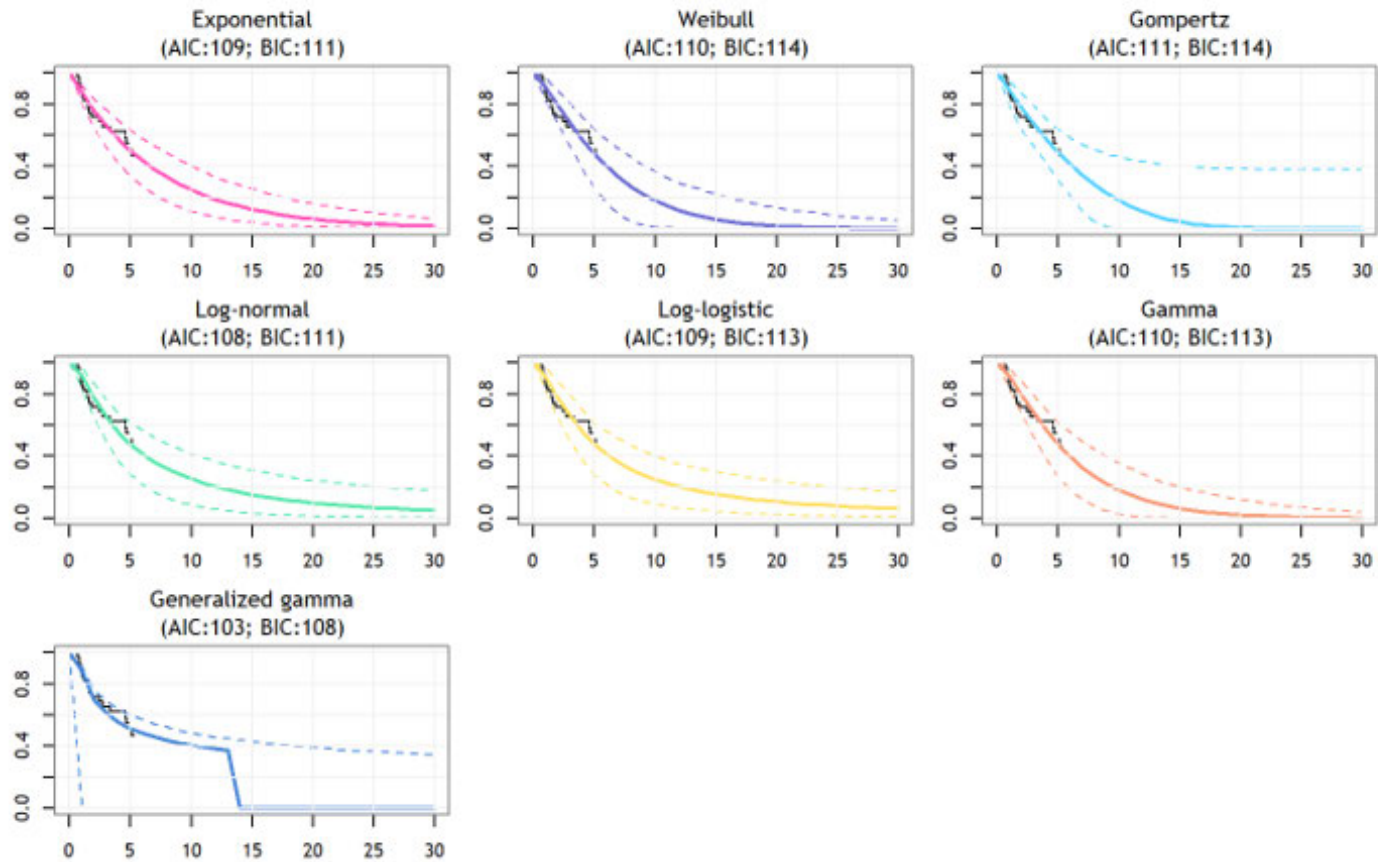
## B. Hazards





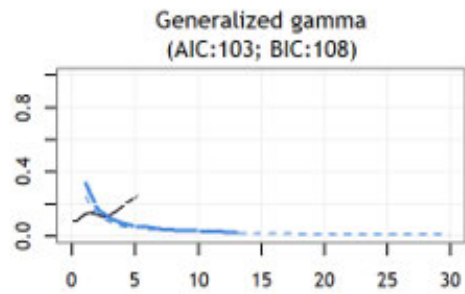
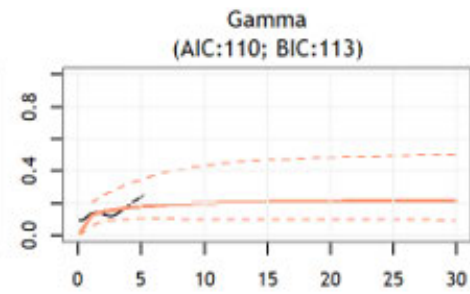
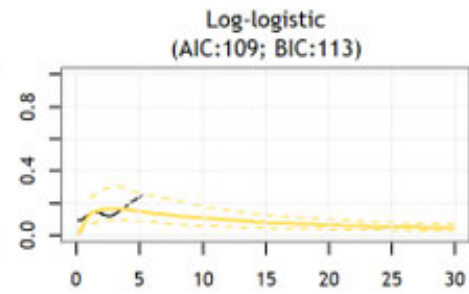
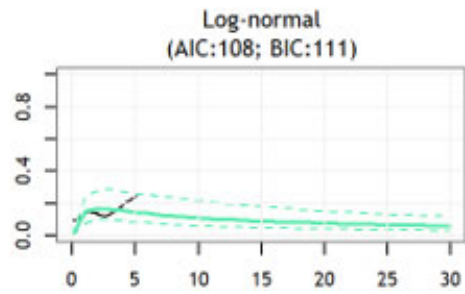
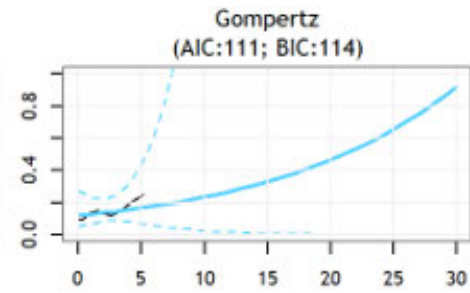
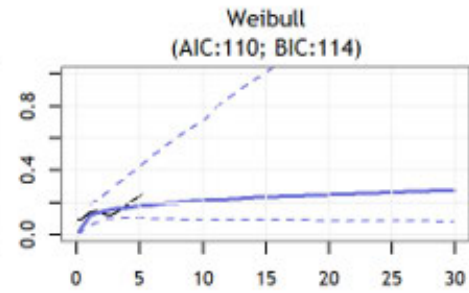
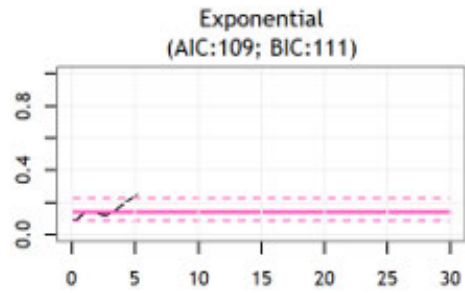
Figur 51. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemhørisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





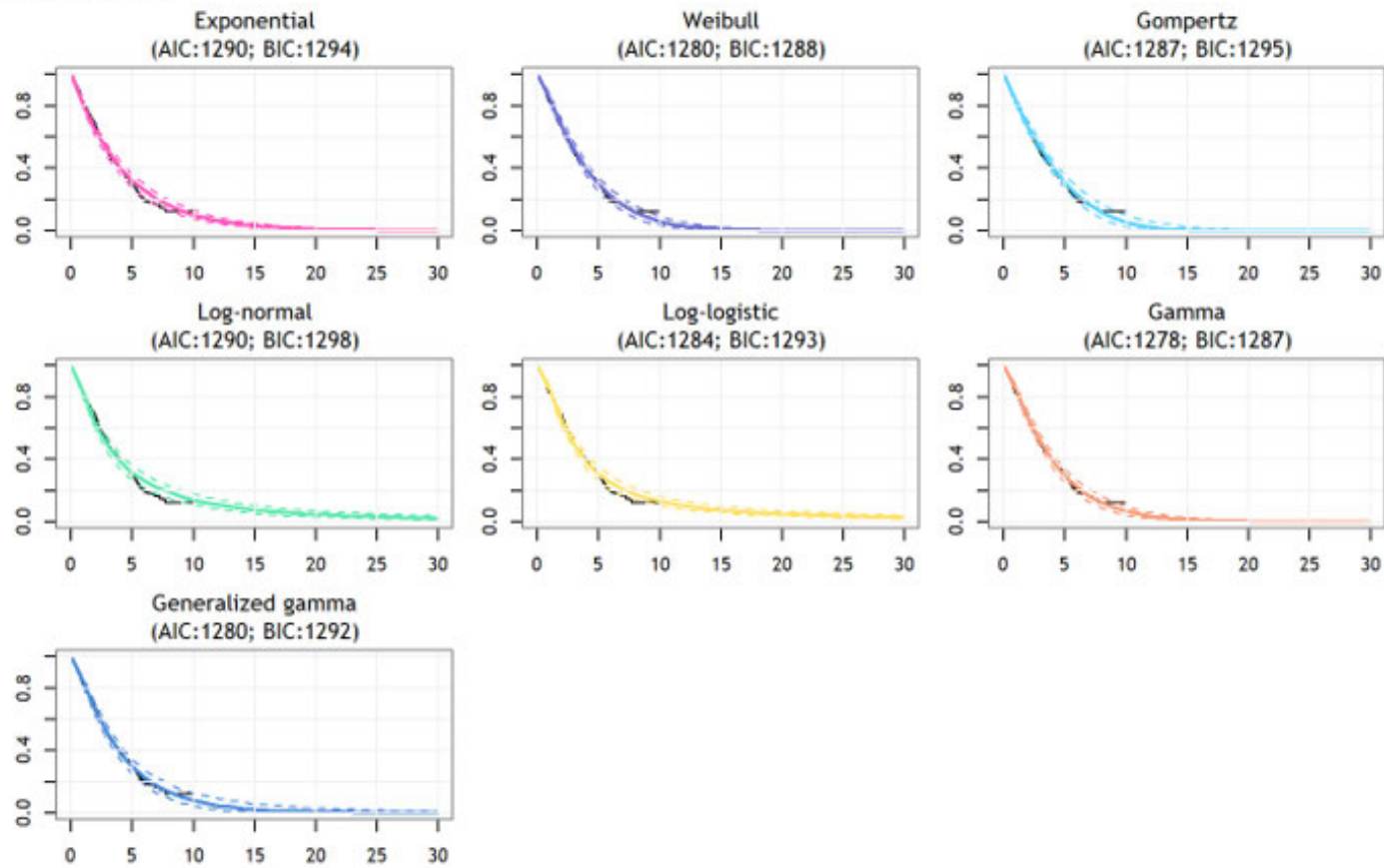
## B. Hazards





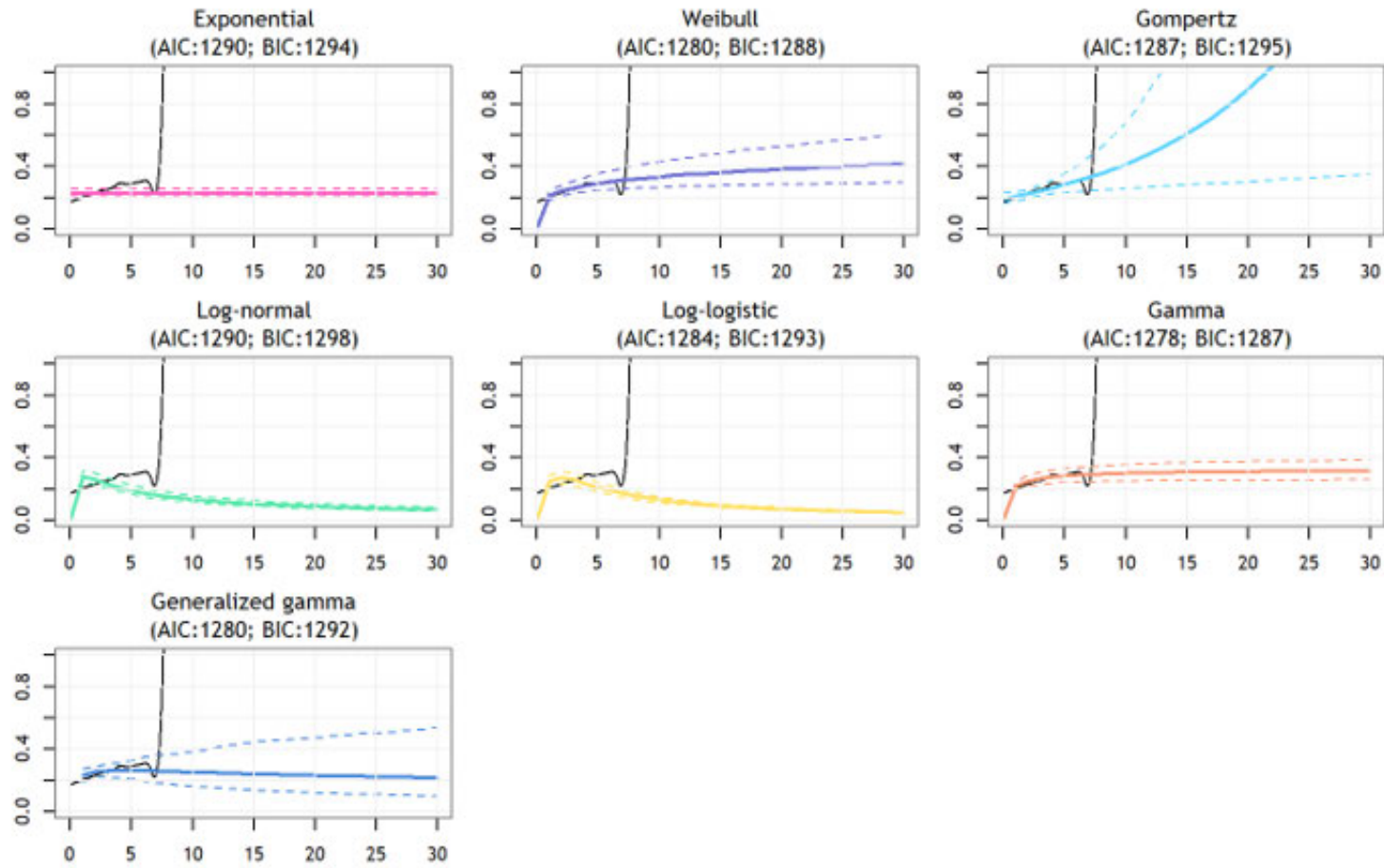
Figur 52. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemhøjrisko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





## B. Hazards





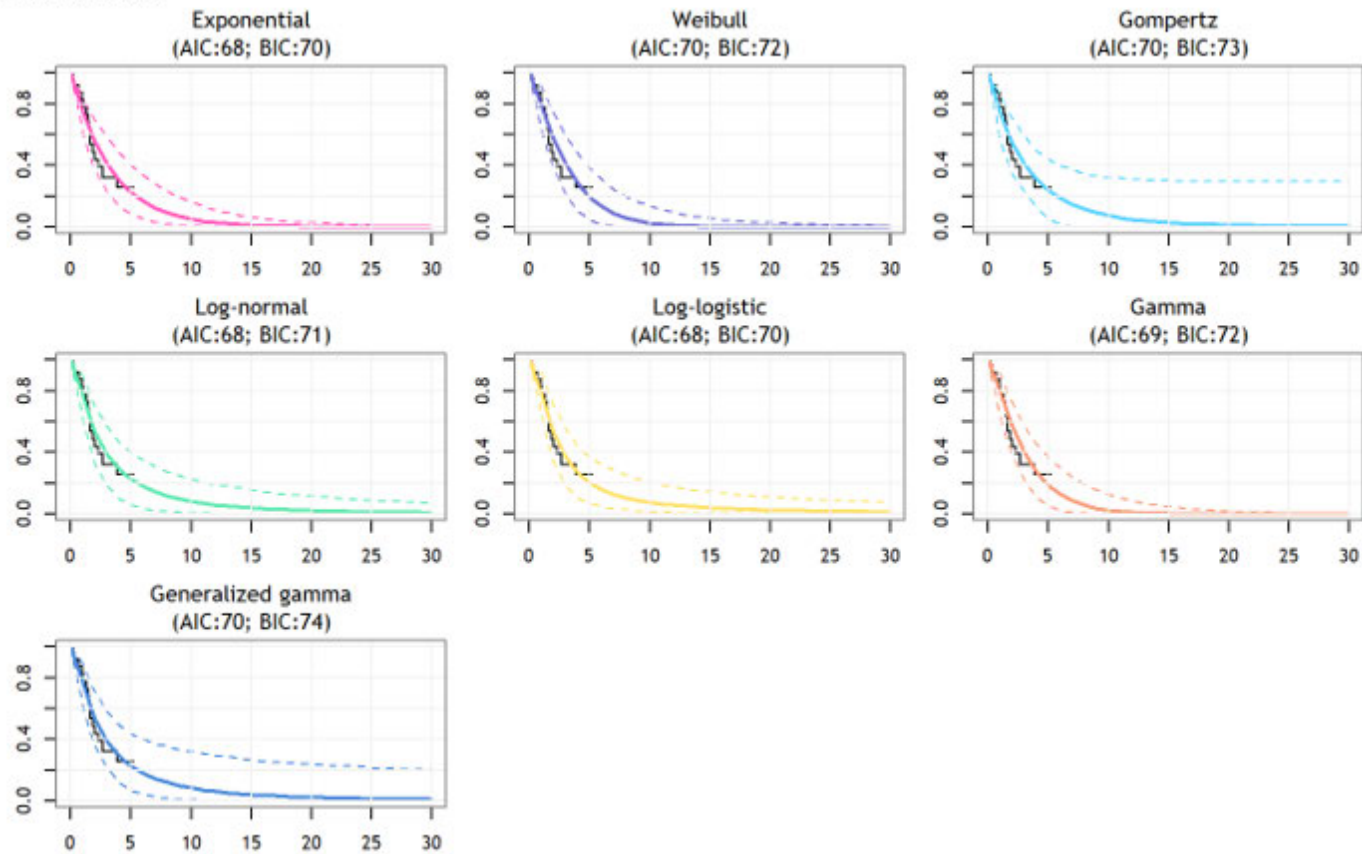
### ***Høj risiko***

For de parametriske modeller separat tilpasset til højriskoen (Figur 53) med angiveligt mere alvorlig sygdom, var det kun den uafhængige Weibull-model for Rosenkranz et al. (og ingen af modellerne for Boucly et al.) som var forbundet med et klart monotont stigende hazardmønster (med meget høj usikkerhed som angivet af 95 % intervallet), hvorimod alle de andre parametriske modeller var forbundet med enten konstante eller faldende hazardmønstre og bør derfor bruges og fortolkes med ekstrem forsigtighed (Figur 54).



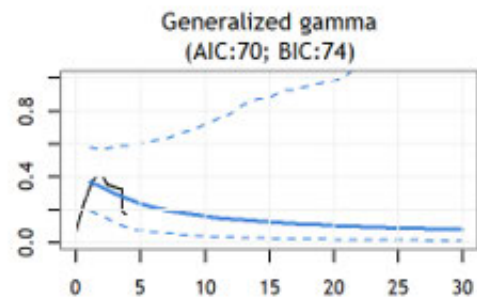
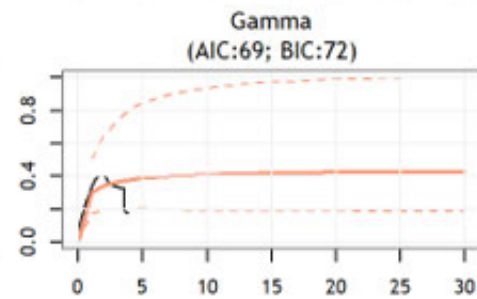
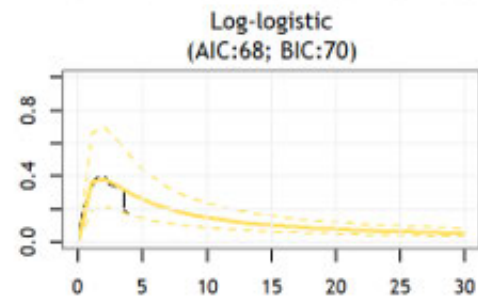
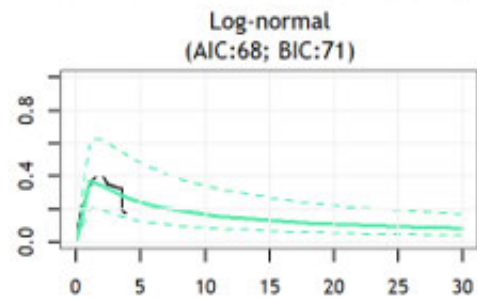
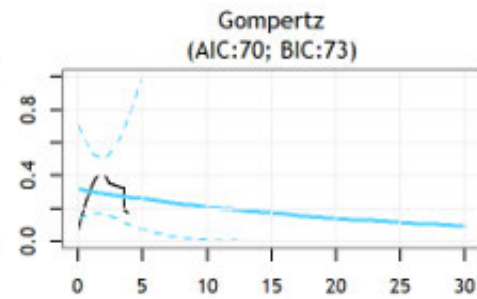
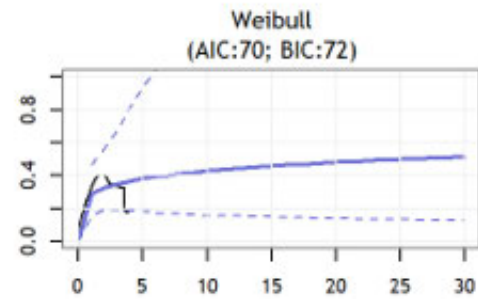
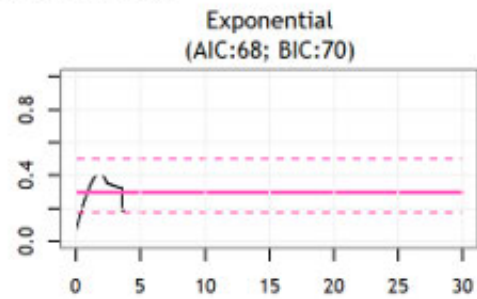
Figur 53. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for højrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





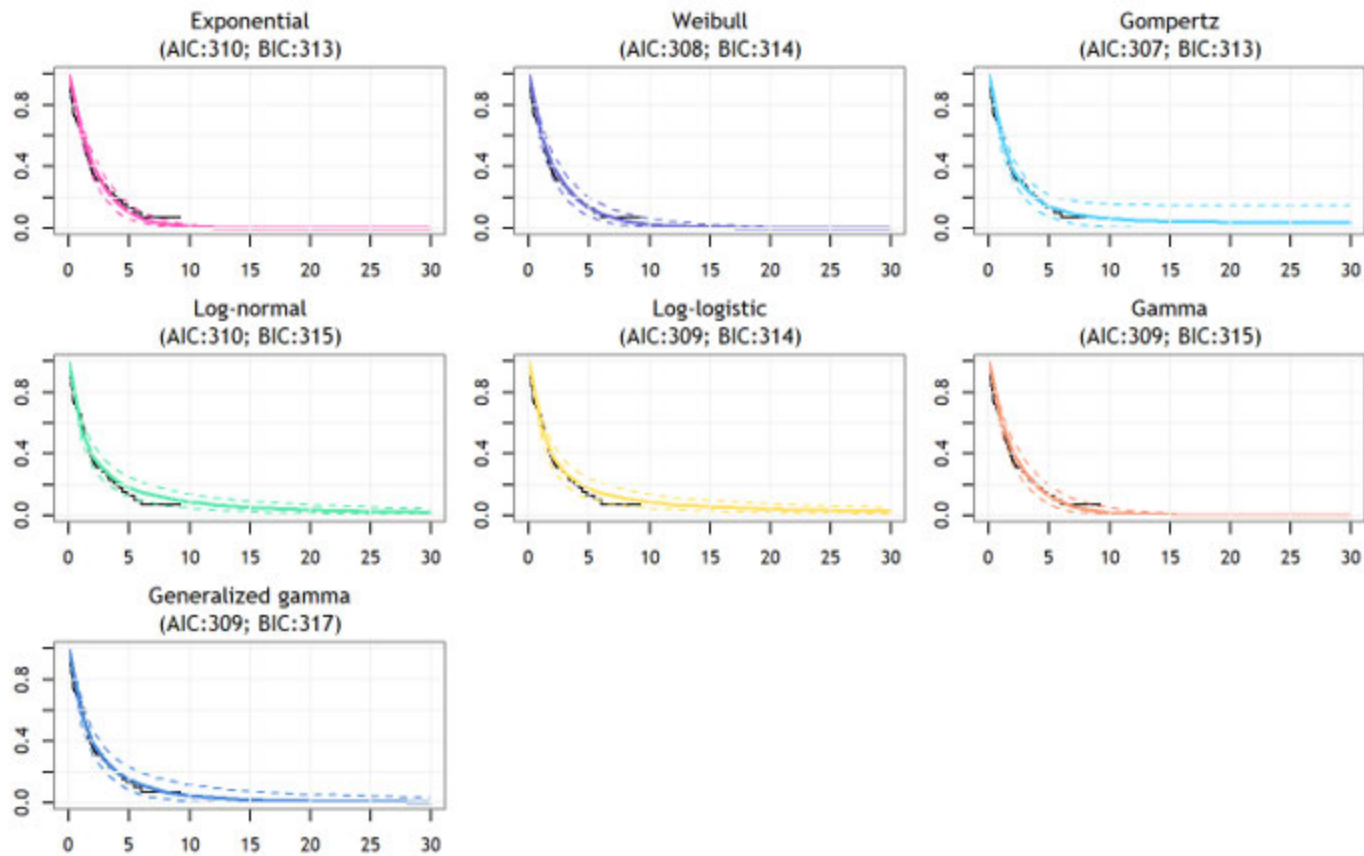
## B. Hazards





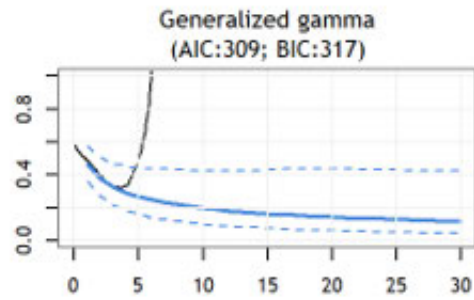
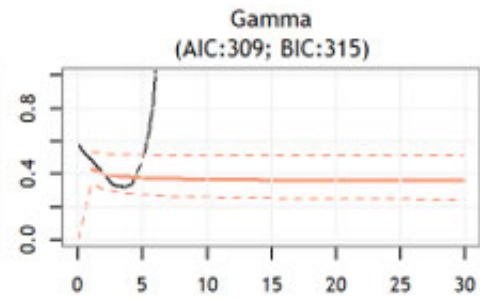
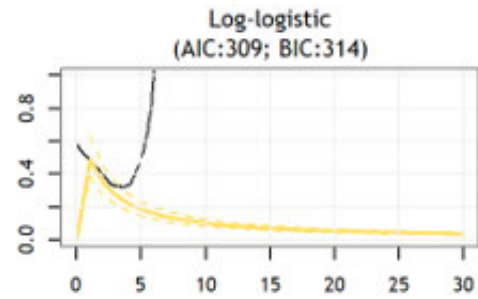
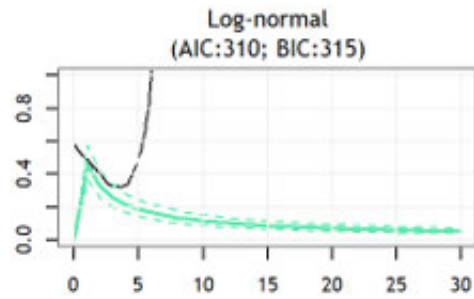
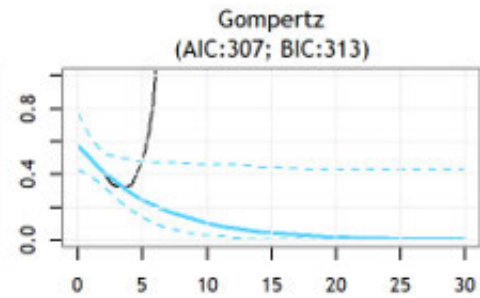
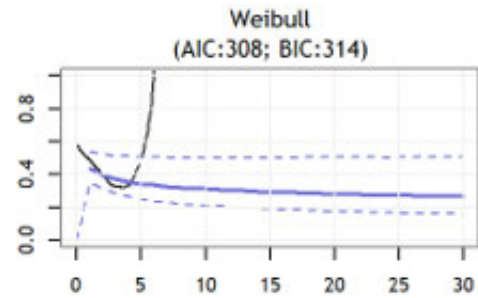
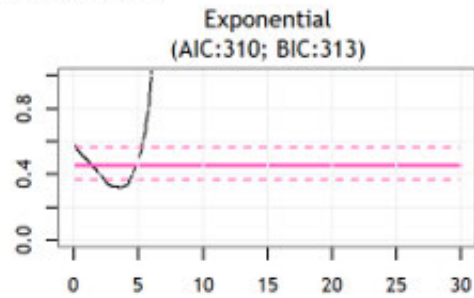
Figur 54. Separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for højrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

### A. Survival





## B. Hazards





#### **D.1.5 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver**

De ekstrapolerede kurver som blev benyttet i base casen blev valideret af to internationale kliniske eksperter (Vallerie McLaughlin og Marius M. Hoepfer). Der er ikke foretaget nogen sammenligning med OS kurver fra andre studier, da sotatercept er et nyt lægemiddel der ikke er blevet vurderet i andre studier, og da komparatorarmen i STELLAR studiet og modellen var baggrundsterapi, som ikke tidligere er blevet vurderet andre i studier. Det bemærkes dog, at fundene i STELLAR studiet bekræftes af opfølgende data i SOTERIA, og forventeligt derfor også den valgte ekstrapolering.

#### **D.1.6 Justering af baggrunds dødelighed**

Justering for baggrunds dødelighed er beskrevet i afsnit 8.1.1.

#### **D.1.7 Justering for behandlingsskift/overkrydsning**

Der blev ikke justeret for behandlingsskift/overkrydsninger i ekstrapoleringen af OS, da dette ikke var medtaget i STELLAR-studiet.

#### **D.1.8 Aftagende effekt**

Der blev ikke inkluderet aftagende effekt af behandling.

#### **D.1.9 Kureringspunkt**

Modellen har ikke inkluderet antagelse om kureringspunkt.



## Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser

Tabel XIV: Incidensen af alvorlige uønskede hændelser fra baseline til uge 24 fra STELLAR studiet præsenteret.

Event by System Organ Class and preferred term	Placebo (N = 160)	Sotatercept (N = 163)	Between-treatment group comparison point estimate (95% CI) <sup>a</sup> (%)
Total number of patients with events	36 (22.5)	23 (14.1)	-8.4 (-16.9 to 0.1)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	2 (1.3)	1 (0.6)	-0.6 (NR)
Anemia	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Neutropenia	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Thrombocytopenia	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
<b>Cardiac disorders</b>	7 (4.4)	3 (1.8)	-2.5 (-7.2 to 1.5)
Atrial flutter	0 (0)	2 (1.2)	1.2 (NR)
Cardiac arrest	2 (1.3)	0 (0)	-1.3 (NR)
RV failure	2 (1.3)	0 (0)	-1.3 (NR)
Cardiac failure	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Cardiac failure acute	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Cardiogenic shock	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Palpitations	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Supraventricular tachycardia	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
<b>GI disorders</b>	5 (3.1)	4 (2.5)	-0.7 (-5.0 to 3.4)
Abdominal distension	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Abdominal pain	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)



Event by System Organ Class and preferred term	Placebo (N = 160)	Sotatercept (N = 163)	Between-treatment group comparison point estimate (95% CI) <sup>¶</sup> (%)
Gastroduodenal ulcer	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Hemorrhoidal hemorrhage	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Inguinal hernia	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Large intestinal polyp	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Nausea	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Pancreatitis	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Upper GI hemorrhage	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Chest pain	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
<b>Immune system disorders</b>	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Sarcoidosis	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
<b>Infections and infestations</b>	7 (4.4)	7 (4.3)	-0.1 (-5.0 to 4.8)
COVID-19	2 (1.3)	0 (0)	-1.3 (NR)
Sepsis	1 (0.6)	1 (0.6)	-0.0 (NR)
Bronchitis	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
COVID-19 pneumonia	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)

Event by System Organ Class and preferred term	Placebo (N = 160)	Sotatercept (N = 163)	Between-treatment group comparison point estimate (95% CI) <sup>¶</sup> (%)
Cellulitis	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Device-related sepsis	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Gastroenteritis viral	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Esophageal candidiasis	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Perineal abscess	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Pneumonia influenza	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Post-acute COVID-19 syndrome	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Respiratory tract infection	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Sepsis syndrome	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Upper respiratory tract infection	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
<b>Injury, poisoning, and procedural complications</b>	1 (0.6)	3 (1.8)	1.2 (NR)
Fall	0 (0)	2 (1.2)	1.2 (NR)



Neck injury	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Thoracic vertebral fracture	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)

Event by System Organ Class and preferred term	Placebo (N = 160)	Sotatercept (N = 163)	Between-treatment group comparison point estimate (95% CI) <sup>¶</sup> (%)
<b>Investigations</b>	3 (1.9)	0 (0)	-1.9 (NR)
Hepatic enzyme increased	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Myocardial necrosis marker increased	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Weight decreased	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	3 (1.9)	0 (0)	-1.9 (NR)
Fluid retention	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Hypervolemia	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Malnutrition	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
<b>Musculoskeletal and CTD</b>	1 (0.6)	1 (0.6)	-0.0 (NR)
Pain in extremity	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Sjogren's syndrome	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)</b>	3 (1.9)	0 (0)	-1.9 (NR)
Breast cancer	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Ovarian neoplasm	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)

Event by System Organ Class and preferred term	Placebo (N = 160)	Sotatercept (N = 163)	Between-treatment group comparison point estimate (95% CI) <sup>¶</sup> (%)
<b>Nervous system disorders</b>	2 (1.3)	1 (0.6)	-0.6 (NR)
Cerebral hematoma	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Dizziness	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Syncope	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
<b>Product issues</b>	2 (1.3)	1 (0.6)	-0.6 (NR)
Device leakage	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Device malfunction	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Device physical property issue	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
<b>Renal and urinary disorders</b>	1 (0.6)	1 (0.6)	-0.0 (NR)
Acute kidney injury	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Nephritis	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)



Renal impairment	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
<b>Event by System Organ Class and preferred term</b>	<b>Placebo (N = 160)</b>	<b>Sotatercept (N = 163)</b>	<b>Between-treatment group comparison point estimate (95% CI)<sup>¶</sup> (%)</b>
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>			
PAH	6 (3.8)	3 (1.8)	-1.9 (-6.3 to 2.0)
Dyspnea	4 (2.5)	1 (0.6)	-1.9 (-5.7 to 1.1)
Hemoptysis	2 (1.3)	1 (0.6)	-0.6 (NR)
Pulmonary artery aneurysm	0 (0)	2 (1.2)	1.2 (NR)
<b>Skin and SC tissue disorders</b>			
Urticaria	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
<b>Vascular disorders</b>			
Hypotension	2 (1.3)	0 (0)	-1.3 (NR)
Venous thrombosis limb	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)

Der har i udviklingsprogrammet for Sotatercept været identificeret nogle behandlingsrelateret bivirkninger af særlig interesse (AESI) eller anden interesse (AEOI), herunder stigninger i hæmoglobin, trombocytopeni, blødninger (primært næseblødning og blødning fra tandkød), øget blodtryk og telangiectasier. Nedenstående tabel opgiver AESI og AEOI registreret i STELLAR-studiet for sikkerhedspopulationen fra baseline til uge 24.

**Tabel XV: AESI og AEOI registreret i STELLAR-studiet for sikkerhedspopulationen fra baseline til uge 24.**

<b>Event by System Organ Class and preferred term</b>	<b>BGT (N = 160)</b>	<b>Sotatercept + BGT (N = 163)</b>	<b>Between-treatment group comparison point estimate (95% CI)<sup>¶</sup> (%)</b>
Total number of patients with events	58 (36.3)	80 (49.1)	12.8 (2.0 to 23.3)
<b>AESI</b>			
Telangiectasia <sup>§</sup>	5 (3.1)	17 (10.4)	7.3 (2.0 to 13.3)
<b>AEOI</b>			
Bleeding events <sup>¶</sup> >1% in any arm	20 (12.5)	35 (21.5)	9.0 (0.8 to 17.2)
Epistaxis	3 (1.9)	20 (12.3)	10.4 (5.2 to 16.6)
Anemia	5 (3.1)	2 (1.2)	-1.9 (-6.0 to 1.6)



Gingival bleeding	1 (0.6)	5 (3.1)	2.4 (-0.7 to 6.4)
Hemoptysis	2 (1.3)	3 (1.8)	0.6 (NR)
Hematoma	1 (0.6)	2 (1.2)	0.6 (NR)
Melena	0 (0)	2 (1.2)	1.2 (NR)
Increased blood pressure	1 (0.6)	6 (3.7)	3.1 (-0.2 to 7.3)
Hypertension	1 (0.6)	4 (2.5)	1.8 (-1.2 to 5.6)
Blood pressure diastolic increased	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Blood pressure increased	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Increased Hb**,††	0 (0)	9 (5.5)	5.5 (2.9 to 10.2)
Hb increased	0 (0)	7 (4.3)	4.3 (1.9 to 8.6)
Polycythemia	0 (0)	2 (1.2)	1.2 (NR)
Thrombocytopenia‡‡	4 (2.5)	10 (6.1)	3.6 (-0.9 to 8.8)
Thrombocytopenia	3 (1.9)	8 (4.9)	3.0 (-1.1 to 7.8)
Platelet count decreased	1 (0.6)	2 (1.2)	0.6 (NR)



## Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

**Tabel XVI: Participants Who Completed EQ-5D-5L Assessments (excluding VAS Score) at both baseline and week 24**

### Participant Characteristics (Full Analysis Set Population)

	Placebo		Sotatercept		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Southern Europe	6	(6.7)	8	(8.9)	14	(7.8)
Eastern Europe	10	(11.2)	9	(10.0)	19	(10.6)
Western Europe	24	(27.0)	27	(30.0)	51	(28.5)
North America	29	(32.6)	27	(30.0)	56	(31.3)
Central America	4	(4.5)	3	(3.3)	7	(3.9)
South America	5	(5.6)	5	(5.6)	10	(5.6)
Australia and New Zealand	5	(5.6)	4	(4.4)	9	(5.0)
<b>Height (cm)</b>						
Participants with data	89		90		179	
Mean	164.8		164.8		164.8	
SD	9.4		8.5		9.0	
SE	1.0		0.9		0.7	
Median	164.0		164.0		164.0	
Range	147.3 to 195.0		147.0 to 190.0		147.0 to 195.0	
<b>Weight (kg)</b>						
Participants with data	89		90		179	
Mean	73.7		71.4		72.5	
SD	19.5		17.7		18.6	
SE	2.1		1.9		1.4	
Median	70.1		66.9		68.1	
Range	45.2 to 141.3		39.6 to 133.0		39.6 to 141.3	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Participants with data	89		90		179	
Mean	27.1		26.2		26.6	
SD	6.7		5.6		6.2	
SE	0.7		0.6		0.5	
Median	25.8		25.1		25.6	
Range	17.3 to 54.2		15.1 to 50.3		15.1 to 54.2	
SD=Standard deviation; SE=Standard error.						
Study: STELLAR (MK-7962-003)						
Number of participants: full analysis set population, participants who completed EQ-5D-5L assessments (excluding VAS Score) at both baseline and week 24						
Geographic region classification is as defined by the United Nations (M49 Standard)						
Database Cutoff Date: 06DEC2022						



## Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

Tabellen nedenfor præsenterer data som er basis for de sandsynlighedsfordelinger der anvendes i PSAen.

**Table 40. Overview of parameters in PSA**

Inputparameter	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
----------------	--------------	--------------	-------------	-------------------------

All relevant parameters are included in the PSA. Due to the large number of parameters (130), they are not listed in this table, but we refer to the "Inputs" tab in the model, where all are listed.

---



# Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

## H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)

I det der ikke er foretaget en systematisk litteratursøgning, er dette appendix ikke udfyldt. I ansøgningen har vi anvendt data fra studierne STELLAR og ZENITH samt suppleret med præliminære data for det opfølgende studie, SOTERIA.

**Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen**

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

N/A

Forkortelser:

**Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen**

Kilde	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
-------	-----------------	--------------	------------------

N/A

Forkortelser:

**Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
------------	---------------------	--------------	------------------	------------------

N/A

### H.1.1 Søgestrategier

**Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database]**

Nr.	Forespørgsel	Resultater
-----	--------------	------------

N/A

### H.1.2 Systematisk valg af studier

**Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier**

Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier	Ændring, lokal tilpasning
----------------	---------------------	----------------------	---------------------------

N/A



**Table 46. Overview of study design for studies included in the analysis**

Study/time	Purpose	Study design	Patient population	Intervention and comparator (sample size (n))	Primary outcome and follow-up period	Secondary outcome and follow-up period
------------	---------	--------------	--------------------	---	--------------------------------------	--

N/A

---

### **H.1.3 Excluded full-text references**

N/A

### **H.1.4 Quality assessment**

N/A

### **H.1.5 Unpublished data**

N/A



# Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

## I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

Data om helbredsrelateret livskvalitet er indhentet fra studierne STELLAR og Zenith, derfor er der ikke foretaget en systematisk litteratursøgning.

**Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen**

Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
N/A			

Forkortelser:

**Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen**

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
N/A			

**Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
N/A				

### I.1.1 Søgestrategier

**Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database]**

Nr.	Forespørgsel	Resultater
N/A		

### I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

N/A

### I.1.3 Ikke-offentliggjorte data



N/A

## Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

### J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model

I det der ikke er søgt litteratur til den sundhedsøkonomiske model, er dette appendix ikke udfyldt.

#### **Valg af Bernstein**

Bernstein er anvendt til at fastlægge dødelighedssandsynlighed per cyklus (12. uge) post hjerte-lunge transplantation. Nedenfor redegøres for valget af Bernstein:

På grund af sjældenheden af en hjertetransplantation var der utilstrækkelige data om post-transplantationsdødelighed fra vores kliniske forsøg. I stedet blev der fundet to undersøgelser, der rapporterede om post-transplantationsdødelighed, som kunne bruges i stedet. Ved at bruge data fra databasen United Network for Organ Sharing (UNOS) har Bernstein et al. (2018) præsenterede en retrospektiv analyse af dødelighedsrater blandt 222 voksne patienter, der modtog lungetransplantation i USA mellem 2005 og 2015. Ydermere har Antończyk et al. (2020) præsenterede et enkeltcenter retrospektivt studie af overlevelse hos 128 lungetransplantationsmodtagere, der gennemgik transplantation mellem 2004 og 2017. Den langsigtede skelsættende overlevelse var generelt konsistent mellem de to studier, hvilket tyder på robustheden af begge undersøgelser til en vis grad. Da der ikke var tilstrækkelige data om post-transplantationsdødelighed fra forsøget/RWE-data, blev undersøgelsen af Bernstein et al. 2018, blev valgt, da det havde den største stikprøvestørrelse af de to undersøgelser og var på tværs af flere centre [51, 75].

#### **SLR vedr. dødelighed**

Nedenfor redegøres for SLR vedr. dødelighed:

Dødelighed af alle årsager blev opnået fra to undersøgelser fra Rosenkranz et al. 2023 [50] og Boucly et al. 2022 [73], der rapporterede KM-kurver ved hjælp af RWE COMPERA registerdata, et af de største potentielle multicenter PAH-registre i den virkelige verden. Udvælgelsen af disse kilder til dødelighed var baseret på kliniske eksperterers udtalelser.



**Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen**

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

N/A

---

### **J.1.1 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]**

**Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning**

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
------------------------	-----------------	--------------	------------------

N/A

---



## Appendix K. Baggrund for ITCs

In the absence of head-to-head clinical trial evidence, “indirect trial comparisons” (ITCs) present as an important avenue to generate evidence for various purposes. However, given there are inherent differences in the trial design, population, endpoints and other considerations there are limitations that need to be taken into account. Multiple adjustment methods such as matching adjusted indirect comparison (MAIC) have been researched and are not recommended. Reasons why MAIC adjustment is not recommended:

**STELLAR:** Matching on baseline WHO FC would remove nearly 25% of STELLAR population from the effective sample size since <2% of the GRIPHON population were in WHO FC IV at baseline. In order to conduct this analysis, 61% of STELLAR participants would be excluded from the analysis: they were on background triple therapy, unlike any patient in the selexipag trials. This led to a substantial loss in sample size and statistical precision (width of confidence intervals).

### **ITC with data from STELLAR versus GRIPHON:**

The unadjusted Bucher ITC method assumes that trials are comparable on patient and study characteristics. While this assumption is not fully met between sotatercept and selexipag trials, the unadjusted Bucher ITC method is still preferred because it is arguably the preferable approach:

- The method allows retention of the entire STELLAR population; by retaining the full STELLAR sample, we are able to leverage all available data. This allows us to use a larger sample size which permits a more precise (narrowed CI) analysis.
- Further, while this analysis is unadjusted, the bias is more likely to favor selexipag. The key differences between the trials arguably lead to an overestimate of selexipag effectiveness and therefore furnish a conservative estimate of the relative effectiveness of sotatercept over selexipag, i.e. closer to the lower bound of the sotatercept treatment effect size relative to selexipag.



Tabel: XVII: Studie karakteristik for STELLAR, ZENITH, GRIPHON og TRACE der indgår i ITC

Baseline patient characteristics	STELLAR (NCT04576988)		ZENITH (NCT04896008)		GRIPHON (NCT01106014)		TRACE (NCT03078907)	
	SoC (n=160)	Sotatercept + SoC (n=163)	SoC (n=86)	Sotatercept (n=86)	SoC (n=582)	Selexipag + SoC (n=574)	SoC (n=55)	Selexipag + SoC (n=53)
<b>Mean (SD)</b>	48.3 (15.5)	47.6 (14.1)	53.5 (14.3)	55.3 (14.3)	47.9 (15.55)	48.2 (15.19)	49.8 (13.63)	49 (14.75)
<b>≥65</b>	29 (18.1)	25 (15.3)	20 (23.3)	30 (34.9)	108 (18.6)	99 (17.2)	11 (20.8)	12 (21.8)
<b>Female proportion, n (%)</b>	127 (79.4)	129 (79.1)	71 (82.6)	61 (70.9)	466 (80.1)	457 (79.6)	42 (76.4)	35 (66.0)
<b>Asia</b>	5 (3.1%)	5 (3.1%)	1 (1.2)	3 (3.5)	113 (19.4)	115 (20.0)	0 (0)	0 (0)
<b>Eastern Europe</b>	14 (8.8%)	13 (8.0%)	Not specified	Not specified	155 (26.6)	149 (26.0)	0 (0)	0 (0)
<b>Latin America</b>	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	56 (9.6)	54 (9.4)	0 (0)	0 (0)
<b>North America</b>	51 (31.9%)	46 (28.2%)	45 (52.3)	36 (41.9)	98 (16.8)	95 (16.6)	8 (15.1)	6 (11.8)
<b>Western Europe and Australia</b>	56 (35.0%)	69 (42.3%)	Not specified	Not specified	160 (27.5)	161 (28.0)	42 (79.2)	46 (83.6)
<b>Southern Europe</b>	12 (7.5%)	11 (6.7%)	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	3 (5.6)	3 (5.5)
<b>Central America</b>	5 (3.1%)	3 (1.8%)	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	0 (0)	0 (0)
<b>South America</b>	15 (9.4%)	13 (8.0%)	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	0 (0)	0 (0)
<b>Idiopathic PAH</b>	106 (66.3)	83 (50.9)	44 (51.2)	42 (48.8)	337 (57.9)	312 (54.4)	42 (76.4)	40 (75.5)
<b>Heritable PAH</b>	24 (15.0)	35 (21.5)	7 (8.1)	11 (12.8)	13 (2.2)	13 (2.3)		



Baseline patient characteristics	STELLAR (NCT04576988)		ZENITH (NCT04896008)		GRIPHON (NCT01106014)		TRACE (NCT03078907)	
	SoC (n=160)	Sotatercept +SoC (n=163)	SoC (n=86)	Sotatercept (n=86)	SoC (n=582)	Selexipag + SoC (n=574)	SoC (n=55)	Selexipag + SoC (n=53)
Connective tissue disease	19 (11.9)	29 (17.8)	26 (30.2)	22 (25.6)	167 (28.7)	167 (29.1)	10 (18.2)	8 (15.1)
Corrected congenital shunts	7 (4.4)	9 (5.5)	4 (4.7)	5 (5.8)	50 (8.6)	60 (10.5)	1 (1.8)	4 (7.5)
HIV infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0.9)	5 (0.9)	1 (1.8)	0 (0)
Drug- and toxin-induced	4 (2.5)	7 (4.3)	5 (5.8)	6 (7.0)	10 (1.7)	17 (3.0)	1 (1.8)	1 (1.9)
I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0.9)	4 (0.7)	0 (0)	0 (0)
II	78 (48.8)	79 (48.5)	0 (0)	0 (0)	255 (43.8)	274 (47.7)	41 (74.5)	33 (62.3)
III	82 (51.3)	84 (51.5)	62 (72.1)	66 (76.7)	314 (54.0)	293 (51.0)	14 (25.5)	20 (37.7)
IV	0 (0)	0 (0)	24 (27.9)	20 (23.3)	8 (1.4)	3 (0.5)	0 (0)	0 (0)
6MWD, m, mean (SD)	404.7 (80.59)	397.6 (84.28)	270.7 (99.9)	270.3 (104.8)	348.0 (82.23)	358.5 (76.31)	449.5 (98.9)	453.1 (129.7)
Time from diagnosis to randomization, year, mean (SD)	8.28 (6.70)	9.22 (7.32)	8.2 (6.7)	7.2 (5.6)	2.5±3.75	2.3±3.49	Median : 2.8 Min: 0.4 Max: 22.1	Median : 3.2 Min: 0.4 Max: 16.5
None	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	124 (21.3)	112 (19.5)	0 (0)	0 (0)
ERA (monotherapy)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	76 (13.1)	94 (16.4)	1 (1.8)	1 (1.9)
PDE-5i (monotherapy)	1 (0.6)	5 (3.1)	0 (0)	0 (0)	185 (31.8)	189 (32.9)	0 (0)	0 (0)
ERA+PDE-5i (double therapy)	38 (23.8)	36 (22.1)	10 (11.6)	6 (7.0)	197 (33.8)	179 (31.2)	Not specified	Not specified



Baseline patient characteristics	STELLAR (NCT04576988)		ZENITH (NCT04896008)		GRIPHON (NCT01106014)		TRACE (NCT03078907)	
	SoC (n=160)	Sotatercept +SoC (n=163)	SoC (n=86)	Sotatercept (n=86)	SoC (n=582)	Selexipag + SoC (n=574)	SoC (n=55)	Selexipag + SoC (n=53)
<b>ERA+PDE-5i or sGC stimulator (double therapy)</b>	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	Not specified	54 (98.2)	52 (98.1)
<b>Other monotherapy<sup>a</sup></b>	2 (1.3)	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Other double therapy<sup>b</sup></b>	17 (10.6)	20 (12.3)	15 (17.4)	17 (19.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Triple therapy<sup>c</sup></b>	101 (63.1)	98 (60.1)	59 (68.6)	65 (75.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Medicinrådet****Sekretariat**

Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)