

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

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. juni 2026

Ikrafttrædelsesdato 24. juni 2026

Dokumentnummer 246697

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Sotatercept (Winrevair)

Indikation Winrevair, i kombination med andre behandlinger for pulmonal arteriel hypertension (PAH), er indiceret til behandling af PAH hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse (FC) II til III, for at forbedre fysisk funktionskapacitet.

Lægemiddelfirma MSD Danmark ApS

ATC-kode C02KX06

Sagsbehandling vers. 2.0

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 15. oktober 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 13. januar 2026

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. april 2026

Rådets anbefaling 24. juni 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)
Rådet satte sagen i clock-stop fra den 27. maj-24. juni 2026, med henblik på yderligere beskrivelse af hvordan anvendelsen af treprostiniil skulle følges op i klinisk praksis, samt en beskrivelse af start- og stopkriterier for anvendelse af sotatercept.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende pulmonal arteriel hypertension



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. juni 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har revurderet sotatercept til behandling af voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH), som er i WHO funktionsklasse (FC) II-III. Revurderingen sker på baggrund af nye data og ny pris. De nye data kommer fra to randomiserede studier (ZENITH og HYPERION), som ikke var en del af datagrundlaget i vurderingen fra februar 2025, og inkluderer mange af de samme effektmål, som var inkluderet i vurderingen fra februar 2025. Derudover har ansøger indsendt nye data fra langtidsopfølgingsstudiet, SOTERIA, hvor alle deltagere behandles med open-label sotatercept, herunder data om opretholdelse af kliniske forbedringer og behandlingsophør med prostanoid-behandling efter opstart med sotatercept-behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS.

Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

PAH er forårsaget af øget modstand i lungekredsløbet og defineret ved et pulmonalt middelarterietryk > 20 mm Hg i hvile, målt ved højresidig hjertekateterisation. Ved PAH er der en fortykkelse og forsnævring af lungearterier. I Danmark er incidensen af PAH ca. 7/million/år og prævalensen 50/million.

Symptomerne udløses i begyndelsen ved anstrengelse og omfatter dyspnø, øget træthed og nedsat fysisk funktionsevne. Senere optræder angina pectoris, anstrengelsesrelaterede synkoper og tegn på højresidigt hjertesvigt (halsvenestase, hepatomegali, pleuravæske, ascites, underekstremitetsødemer).

Ubehandlet er overlevelsen efter 1, 3 og 5 år omkring henholdsvis 70 %, 50 % og 35 %. På nuværende standardbehandling er 1-, 3- og 5-års overlevelsen på henholdsvis 90 %, 78 % og 61 % [1].

Sotatercept

Sotatercept, i kombination med andre behandlinger for PAH, er indiceret til behandling af PAH hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse (FC) II-III for at forbedre fysisk funktionskapacitet.

Behandlingen initieres med en enkelt dosis på 0,3 mg/kg. Dosis optrappes efter tre uger til den anbefalede maldosis på 0,7 mg/kg efter verificering af acceptabelt hæmoglobin- og trombocytaltal. Behandlingen skal fortsætte med 0,7 mg/kg hver 3. uge, medmindre dosis udskydes pga. udsving i hæmoglobin eller trombocytaltal (vejledning anvist i SmPC). Behandlingen er livslang, medmindre der er alvorlige bivirkninger, eller der udføres lungetransplantation.

Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende specifikke PAH-behandling er afhængig af risikostratificering (lav, intermediaær-lav, intermediaær-høj og høj) og består af 4 lægemiddelgrupper:



Phosphodiesterase-5-inhibitorer (PDE-5-I), som i dag typisk er førstevalg, stimulatorer af guanylat cyklase (sGC), endothelinreceptor-antagonister og prostanoider. Prostanoiderne inkluderer epoprostenol (s.c. eller i.v.), treprostinil (s.c. eller i.v.), iloprost (inhalation eller i.v.) og selexipag (oral). Treprostinil kan administreres via en implanterbar pumpe (LENUS Pro[®]-pumpen), der indopereres under huden. I dansk klinisk praksis kræver anvendelse af denne pumpe anvendelse af originalpræparatet (Remodulin) og ikke generika (Tresuvi). Parenteral (i.v./s.c.) prostanoid er mere effektiv end oral prostanoid [2].

Der er positiv effekt ved kombination af specifikke farmaka for PAH med forskellige virkningsmekanismer. Eftersom PDE-5-I og sGC ikke må kombineres med hinanden, er den nuværende maksimale kombination af lægemidler i Danmark en 3-stofs-behandling (PDE-5-I + ERA/sGC + prostanoid). Mange patienter med PAH er i 2-stofsbehandling, og et stigende antal i 3-stofsbehandling. Medicinrådet estimerer, at 60 % af sotatercepts anvendelse i Danmark vil være i tillæg til 2-stofsbehandling, mens de resterende 40 % vil være i tillæg til 3-stofsbehandling. I Danmark modtager 33 % af patienterne i 3-stofsbehandling selexipag, 27 % modtager treprostinil (Remodulin via LenusPro) og 40 % modtager treprostinil (Tresuvi via ekstern pumpe).

Medicinrådet vurderer, at placebo (ingen yderligere tillægsbehandling) er den relevante komparator hos patienter i 3-stofsbehandling, mens prostanoid-behandlinger (selexipag og treprostinil administreret ved henholdsvis ekstern pumpe og implanterbar pumpe) er de relevante komparatorer hos patienter i 2-stofsbehandling.

Effekt og sikkerhed

Sotatercept i tillæg til baggrundsbehandling (BGT) sammenlignes med placebo + BGT og selexipag + BGT. Der er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til at sammenligne effekten af sotatercept med parenteral prostanoid i tillæg til 2-stofsbehandling. Sotatercept er undersøgt i placebo-kontrollerede, dobbelt-blindede og randomiserede studier: STELLAR (N=323) med patienter i WHO FC II-III diagnosticeret for gennemsnitligt 8,8 år siden, ZENITH (N=172) med patienter i WHO FC III til IV diagnosticeret for gennemsnitligt 7,7 år siden og HYPERION (N=320) med patienter i WHO FC II-III diagnosticeret inden for det seneste år. Selexipag er også undersøgt i placebo-kontrollerede, dobbelt-blindede og randomiserede studier af patienter med PAH i WHO FC II-III: GRIPHON (N=1156) med patienter med en median på 2,4 år siden diagnose, TRITON (N=247) med patienter diagnosticeret inden for det seneste halve år og TRACE (N=108) med patienter med en median på 3 år siden diagnose. Sammenligninger mellem sotatercept og placebo er baseret på STELLAR, ZENITH og HYPERION, og sammenligninger mellem sotatercept og selexipag er baseret på Buchers analyser af STELLAR og ZENITH overfor GRIPHON og TRACE. De afrapporterede estimater er baseret på ITT-populationerne, som primært består af patienter i 2-stofsbaggrundsbehandling og 3-stofsbaggrundsbehandling, men også inkluderer patienter i monoterapi (4 % i STELLAR).

Sammenlignet med placebo har sotatercept gavnlige effekter på 6-minutters gangdistance, tid til klinisk forværring eller død, en markør for hjertesygdom (NT-proBNP), funktionsklasse og lungekarmodstand. Der var få dødsfald i STELLAR og HYPERION, mens hazard ratioen for mortalitet (afhængig af metode) var [redacted] (95 % CI [redacted]) eller [redacted] (95 % CI: [redacted]) i SOTERIA og 0,42 (95 % CI: 0,17;



1,07) i ZENITH. Der er ikke vist effekt på helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-5L, men besvarelser manglede for næsten halvdelen af patienterne. Nye data fra SOTERIA indikerer, at de kliniske forbedringer, der opnås ved sotatercept-behandling, kan opretholdes i mindst [REDACTED]. Et tysk center, der deltager i SOTERIA, har publiceret estimater for behandlingsophør med henholdsvis selexipag og treprostinil efter mindst tre måneders behandling med sotatercept: 100 % ophørte med selexipag i løbet af 3 til 15 måneder og 37 % ophørte med treprostinil i løbet af 3 til 12 måneder.

Den randomiserede periode i STELLAR varede kun 24 uger, og den relative effektforskel mellem sotatercept og placebo ved flere års behandling er derfor usikker. Derudover er det usikkert, om eventuel afblinding kan have resulteret i overestimering af effektestimater, fx for funktionsklasse, som indgår i den sundhedsøkonomiske model.

I Buchers analyser synes sotatercept mere effektivt end selexipag til at forbedre 6-minutters gangdistance og NT-proBNP, men disse analyser er forbundet med væsentlig usikkerhed pga. forskelle mellem de populationer, der indgår i sammenligningen. Sotatercept og selexipag kan have forskellig effekt på behovet for fremtidig behandlingseskalering, nedtrapning eller ophør med baggrundsbehandling. Der er begrænsede data vedr. dette, og særligt er der usikkerhed for behandlingsbehovet flere år ud i fremtiden. Det er desuden usikkert, om der er effektforskelle mellem i.v. eller s.c. prostanoid-behandling og sotatercept.

De hyppigste uønskede hændelser for sotatercept-behandling var blødninger (det var primært ikke-ålvorlige næseblødninger og tandkødsblødning, men der var også alvorlige blødninger), telangiectasi, trombocytopeni, øget hæmoglobin og øget blodtryk. Sotatercepts sikkerhedsprofil synes bedre end sikkerhedsprofilen for intravenøse prostanoider, da der er færre bivirkninger ved behandling med sotatercept end ved intravenøse prostanoider. Det er mere usikkert, om sotatercepts sikkerhedsprofil er bedre end selexipags.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets vurdering af omkostningseffektiviteten består af fire separate sundhedsøkonomiske analyser:

- 1) Cost-utility analyse af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling
- 2) Cost-utility analyse af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling.
- 3) Omkostningsanalyse uden ligeværdighed af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. treprostinil (Tresuvi) + 2-stofsbehandling
- 4) Omkostningsanalyse uden ligeværdighed af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. treprostinil (Remodulin) + 2-stofsbehandling.

De to cost-utility analyser er baseret på en Markov-model. Analyserne tager udgangspunkt i effektdata indsamlet i STELLAR-studiet samt EQ-5D-5L-data med danske præferencevægte.



De to omkostningsanalyser uden ligestilling udføres fordi det på baggrund af det eksisterende datagrundlag ikke er muligt at vurdere, om sotatercept + 2-stofsbehandling er ligestillet eller mere effektivt end i.v./s.c. treprostinil + 2-stofsbehandling. I omkostningsanalyserne uden ligestilling sammenlignes alene lægemiddelomkostninger. Lægemiddelomkostningerne opgøres over gennemsnitligt behandlingsforløb (14 år) med udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer (SmPC).

Resultatet af de to cost-utility analyser er behæftet med væsentlig strukturel usikkerhed, som primært vedrører en antagelse om, at risikotransitionerne er de samme efter uge 24, som perioden mellem uge 12 og 24, modelleringen af mortalitet samt antagelser om behandlingsophør og behandlingsskalering.

Det antages, at risikotransitionerne er de samme efter uge 24 som perioden mellem uge 12 og 24, og det er usikkert, om dette vil være tilfældet for PAH-patienter. Mortalitet modelleres via sammenhænge mellem risikostrata og mortalitet, informeret af eksterne data (Rosenkranz et al.), og ikke ved hjælp af mortalitetsdata for sotatercept. Der er ikke dokumentation for, at disse risikostrata kan fungere som et validt surrogat for mortalitet. Derudover er antagelser om ophør med prostanoid-behandling baseret på meget begrænset evidens, og både omkostnings- og effektestimater kan derfor være behæftet med betydelig usikkerhed. Endelig er behandlingsskalering indarbejdet som en fast andel i modellen, men der mangler data til at belyse, om dette afspejler klinisk praksis over tid, og om eskaleringens effekt er korrekt indfanget i risikotransitionerne. Samlet set har Medicinrådet ikke haft mulighed for at kvantificere betydningen af disse usikkerheder, som hver for sig og tilsammen kan have væsentlig indflydelse på modellens resultater.

Resultat af sammenligning 1: Sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene

De inkrementelle omkostninger mellem Sotatercept + 3-stofsbehandling og 3-stofsbehandling alene er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 6,21 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for sotatercept. QALY-gevinsten drives både af længere overlevelse, samt at patienter i interventionsarmen i højere grad forbliver i lavere risikostratum over tid end patienter i komparatorarmen, hvilket både medfører længere levetid og en større andel tid tilbragt i helbredsstadier med højere nytteværdier.

Resultaterne er behæftet med usikkerhed relateret til de anvendte data (Rosenkranz et al. 2023) til fremskrivning af overlevelse mellem de fire risikostrata (som inkluderer kun patienter uden komorbiditet) samt antagelsen om, at risikotransitionerne er de samme efter uge 24 som perioden mellem uge 12 og 24. Medicinrådet har ikke haft mulighed for at kvantificere betydningen af disse usikkerheder på en kvalificeret måde. Generelt estimeres på tværs af følsomhedsanalyser (anvendelse af transitionsandsynligheder baseret på STELLAR- og ZENITH-studiet og implementering af behandlingsophør ved sotatercept) en ICER fra ca. [REDACTED] til [REDACTED] DKK/QALY. Resultaterne er følsomme over for antagelsen om, at risikotransitionerne efter uge 24 er de samme som i perioden



fra uge 12 til 24. Ved ændring til, at patienterne efter uge 24 forbliver i det risikostratum, som de har opnået ved uge 24, bliver ICER'en [REDACTED] DKK/QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Sotatercept+3-stofsbehandling	3-stofsbehandling alene	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	10,29	4,35	5,93
Totale QALY	9,31	3,10	6,21

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.848.252 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.765.856 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

Resultat af sammenligning 2: Sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling

Resultatet af Medicinrådets analyse for sammenligning 2 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem Sotatercept + 2-stofsbehandling og selexipag + 2-stofsbehandling er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 5,13 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for sotatercept. QALY-gevinsten drives både af længere overlevelse, samt at patienter i interventionsarmen i højere grad forbliver i lavere risikostratum over tid end patienter i komparatorarmen, hvilket både medfører længere levetid og en større andel tid tilbragt i helbredsstadier med højere nytteværdier.

Resultaterne for sammenligning af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling vurderes at være robust over ændringer i indledende patientfordeling, nytteværdier, antagelsen om, at patienter efter uge 24 fastholdes i samme risikostratum som de har opnået ved uge 24, samt anvendelse af HR=1 for indlæggelse ved forværring af PAH. Generelt estimeres på tværs af følsomhedsanalyser, en ICER fra ca. [REDACTED] til [REDACTED] DKK/QALY. Inkludering af behandlingsophør ved sotatercept medfører en ICER på [REDACTED] DKK/QALY. Hvis ændringer i lægemiddelforbrug i kontrolarmen sættes lig ændringerne i interventionsarmen, medfører det en ICER på [REDACTED] DKK/QALY.



Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Sotatercept+2-stofsbehandling	Selexipag+2-stofsbehandling	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	10,29	5,35	4,93
Totale QALY	8,93	3,80	5,13

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.954.379 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.878.115 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK

Resultat af sammenligning 3: Sotatercept + 2-stofsbehandling vs. tresuvi + 2-stofsbehandling

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem Sotatercept+2-stofsbehandling og Tresuvi+2-stofsbehandling er ca. ■ DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel C. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for Tresuvi. Det bemærkes dog, at seponering ikke er eksplicit indarbejdet i modellen.

Tabel C. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Sotatercept+2-stofsbehandling	Tresuvi+2-stofsbehandling	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■

Resultat af sammenligning 4: Sotatercept + 2-stofsbehandling vs. remodulin + 2-stofsbehandling

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem Sotatercept i tillæg til 2-stofsbehandling og Remodulin i tillæg til 2-stofsbehandling er ca. ■ DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel D. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for remodulin. Det bemærkes dog, at seponering ikke er eksplicit indarbejdet i modellen.



Tabel D. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Sotatercept+2- stofsbehandling	Remodulin+2- stofsbehandling	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■

Budgetkonsekvenser

Resultat af sammenligning 1: Sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene
Medicinrådet estimerer, at anbefaling af sotatercept vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 15,9 mio. DKK i år 5.

Resultat af sammenligning 2: Sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling

Medicinrådet estimerer, at anbefaling af sotatercept vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 6,9 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	16
1.1 Om vurderingen	16
1.2 Pulmonal arteriel hypertension	16
1.3 Sotatercept	17
1.4 Nuværende behandling	17
2. Sundhedsøkonomisk model.....	20
2.1 Analysetype.....	20
2.2 Grundantagelser	21
2.3 Datagrundlag for patientbevægelser	21
2.4 Modeltype og modelstruktur.....	22
3. Effekt og sikkerhed	24
3.1 Litteratursøgning.....	24
3.1 Kliniske studier.....	25
3.1.1 STELLAR.....	27
3.1.2 ZENITH.....	28
3.1.3 HYPERION.....	28
3.1.4 SOTERIA.....	29
3.1.5 GRIPHON	29
3.1.6 TRACE.....	29
3.1.7 TRITON	29
3.2 Population, intervention, komparator og effektmål.....	30
3.2.1 Population.....	30
3.2.2 Intervention	33
3.2.3 Komparator	36
3.2.4 Behandlingseskalering: Tillæg af yderligere behandling (udover tillægget af sotatercept)	38
3.2.5 Effektmål	39
3.3 Sammenligning af effekt	39
3.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	39
3.3.2 Oversigt over effektestimater	41
3.3.3 Tid til klinisk forværring eller død	42
3.3.3.1 Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene.....	42
3.3.3.2 Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT.....	45
3.3.3.3 Uspecificeret prostanoid-behandling +BGT sammenlignet med placebo + BGT	45
3.3.4 Overlevelse	46
3.3.4.1 Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene.....	46
3.3.4.2 Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT.....	48
3.3.4.3 Uspecificeret prostanoid-behandling +BGT sammenlignet med placebo + BGT	49



3.3.5	6MWD (6-minutters gangdistance) ved uge 24	49
3.3.5.1	Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene.....	50
3.3.5.2	Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT.....	51
3.3.5.3	Uspecificeret prostanoid-behandling + BGT sammenlignet med placebo	52
3.3.6	NT-proBNP	52
3.3.6.1	Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene.....	52
3.3.6.2	Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT.....	54
3.3.7	Forbedring i WHO FC	55
3.3.7.1	Sotatercept + BGT sammenlignet med placebo + BGT.....	55
3.3.7.2	Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT.....	56
3.3.8	Lungekarmodstand (PVR)	57
3.3.8.1	Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene.....	58
3.3.8.2	Selexipag + BGT sammenlignet med placebo + BGT.....	58
3.3.8.3	Uspecificeret prostanoid-behandling sammenlignet med placebo.....	58
3.4	Sammenligning af sikkerhed	58
3.4.1.1	Sotatercept	58
3.4.1.2	Prostanoider	59
3.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	59
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	60
4.1	Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller	60
4.2	Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder	62
4.3	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	65
5.	Helbredsrelateret livskvalitet	68
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	68
5.2	EQ-5D-5L STELLAR-studiet	69
5.2.1	Instrument og studiedesign	69
5.2.2	Dataindsamling	69
5.2.3	Resultater.....	70
5.3	EQ-5D-5L ZENITH- studiet	71
5.3.1	Instrument og studiedesign	71
5.3.2	Dataindsamling	71
5.3.3	Resultater.....	72
5.4	Nytteværdier.....	74
5.4.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	74
5.4.2	Beregning af nytteværdier	75
6.	Omkostninger	77
6.1	Lægemiddelomkostninger	77
6.2	Hospitalsomkostninger	82
6.2.1	Administrationsomkostninger	82
6.2.2	Behandlingsmonitorering	82
6.2.3	Sygdomshåndtering	83
6.3	Patientomkostninger	85



6.4	Øvrige omkostninger	86
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse.....	86
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse.....	88
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	88
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	91
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	94
10.	Budgetkonsekvenser	96
10.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	96
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	97
11.	Referencer	99
12.	Sammensætning af fagudvalg.....	102
13.	Versionslog	103
14.	Bilag.....	104
14.1	Bilag A	104
14.2	Bilag B	106
14.3	Bilag C.....	108
14.4	Bilag D	110
14.5	Bilag E.....	112
14.6	Bilag F.....	115
14.7	Bilag G	117
14.8	Bilag H	118



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 103.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
IV:	Intravenøst
KM:	Kaplan Meier
NT-proBNP:	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SC:	Subkutan
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
TTO:	<i>Time trade-off</i>
PAH	Pulmonal arteriel hypertension
PH:	<i>Proportional Hazards</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
PVR	Lungekarmodstand
WHO FC:	<i>World Health Organization Function Class</i>
6 MWD:	6-minutters gangdistance



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har revurderet sotatercept til behandling af voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH), som er i WHO funktionsklasse (FC) II-III. Revurderingen sker på baggrund af nye data og ny pris. De nye data består af data fra to randomiserede studier (ZENITH og HYPERION), som ikke var en del af datagrundlaget i vurderingen fra februar 2025. Derudover har ansøger nu inkluderet Buchers analyser af sotatercept sammenlignet med selexipag, herunder analyser involverende et RCT af selexipag (TRACE), som ikke var inkluderet i den oprindelige vurdering. I deres sundhedsøkonomiske model har ansøger nu også inkluderet s.c./i.v. prostanoid som komparator og en mulighed for at modellere behandlingsophør af sotatercept (både omkostningsreduktion og effektreduktion). Derudover har ansøger indsendt nye data fra langtidsopfølgingsstudiet, SOTERIA, om behandlingsophør med prostanoid-behandling efter opstart med sotatercept-behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 22. august 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende pulmonal arteriel hypertension og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Pulmonal arteriel hypertension

Pulmonal arteriel hypertension (PAH) er forårsaget af øget modstand i lungekredsløbet og defineret ved et pulmonalt middelarterietryk > 20 mm Hg i hvile, målt ved højresidig hjertekateterisation. Ved PAH er der en fortykkelse og forsnævring af lungearterier. I Danmark er den gennemsnitlige alder ved diagnosetidspunktet 50 år, og cirka 60% er kvinder. I Danmark er prævalensen cirka 300, og incidensen er cirka 35 patienter per år.

PAH er karakteriseret ved gradvist tiltagende forværring. Symptomerne udløses i begyndelse ved anstrengelse og omfatter dyspnø, øget træthed og nedsat fysisk funktionsevne. Senere optræder angina pectoris, anstrengelsesrelaterede synkoper og tegn på højresidigt hjertesvigt (halsvenestase, hepatomegali, pleuravæske, ascites, underekstremitetsødemer). Funktionsniveauet hos patienter med PAH, bedømt af det kliniske personale, angives med WHO FC I-IV. Hos patienter WHO FC I er der ingen begrænsning af fysisk aktivitet. Patienter i WHO FC II er veltilpasse i hvile, men ordinær fysisk aktivitet medfører usædvanlig dyspnø (åndenød). Patienter i WHO FC III er også veltilpasse i hvile, men mindre end ordinær fysisk aktivitet medfører usædvanlig dyspnø og træthed og eventuelt brystsmerte eller nærsynkope. Patienterne i WHO FC IV er ude



af stand til at være fysisk aktive uden symptomer, de udviser tegn på højresidigt hjertesvigt og har dyspnø og/eller træthed selv i hvile.

Diagnosen og sværhedsgrad stilles ved højresidig hjertekateterisation, suppleret med andre undersøgelser: ekkokardografi, blodprøver (NT-pro-BNP), røntgenundersøgelser, lungescintigrafi, lungefunktionstest og 6-minutters gangtest.

Ubehandlet er overlevelsen efter 1, 3 og 5 år omkring henholdsvis 70 %, 50 % og 35 %, men med behandling er 1-, 3- og 5-års overlevelse på henholdsvis 90 %, 78 % og 61 % [1]. I WHO-funktionsklasse (FC) II-III er 1-, 2 og 3-års overlevelses på henholdsvis 93 %, 86 % og 78 % [3].

1.3 Sotatercept

Sotatercept (handelsnavn: Winrevair), i kombination med andre behandlinger for pulmonal arteriel hypertension (PAH), er indiceret til behandling af PAH hos voksne patienter i WHO-FC II-III for at forbedre fysisk funktionskapacitet. Sotatercept er et orphan drug, og det har ikke andre indikationer.

Sotatercept er en activin signaleringsinhibitor, og sotatercept genskaber balancen mellem den pro-proliferative og anti-proliferative signalering, der ligger til grund for den patologiske remodellering af arterievæggen, der er karakteristisk for PAH.

Behandlingen initieres med en enkelt dosis på 0,3 mg/kg. Dosis optrappes efter tre uger til den anbefalede måldosis på 0,7 mg/kg efter verificering af acceptabelt hæmoglobin- og trombocytantal. Behandlingen skal fortsætte med 0,7 mg/kg hver 3. uge, med mindre dosis – på grund af bivirkninger – udskydes med 3 uger eller reduceres til 0,3 mg/kg.

1.4 Nuværende behandling

Den nuværende specifikke PAH-behandling består af 4 lægemiddelgrupper: Phosphodiesterase-5-inhibitorer (PDE-5-I), som i dag typisk er førstevalg, stimulatorer af guanylat cyklase (sGC), endothelinreceptor-antagonister (ERA) og prostanoider.

Prostanoiderne inkluderer epoprostenol (s.c. eller i.v., med bærbar pumpe), treprostnil (s.c. eller i.v., med bærbar pumpe), iloprost (inhalation eller i.v., med bærbar pumpe) og selexipag (oral). Treprostnil kan administreres via en implanterbar pumpe (LENUS Pro[®]-pumpen), der indopereres under huden, og i dansk klinisk praksis kræver anvendelse af denne pumpe anvendelse af originalpræparatet (Remodulin) og ikke generika (Tresuvi). Valget mellem eksternt og implanterbar pumpe indebærer et trade-off mellem fleksibilitet, behandlingsbyrde, infektionsrisiko og omkostninger. Eksterne pumper giver større fleksibilitet og lavere initiale omkostninger, men er forbundet med højere behandlingsbyrde og infektionsrisiko. Implanterbare pumper kan reducere behandlingsbyrde og infektionsrisikoen, men kræver kirurgi og indebærer højere initiale omkostninger samt mindre fleksibilitet. Et Cochrane review fra 2019 konkluderede, at intravenøs prostanoid-behandling forbedrede mortalitet, funktionsklasse, 6-minutters

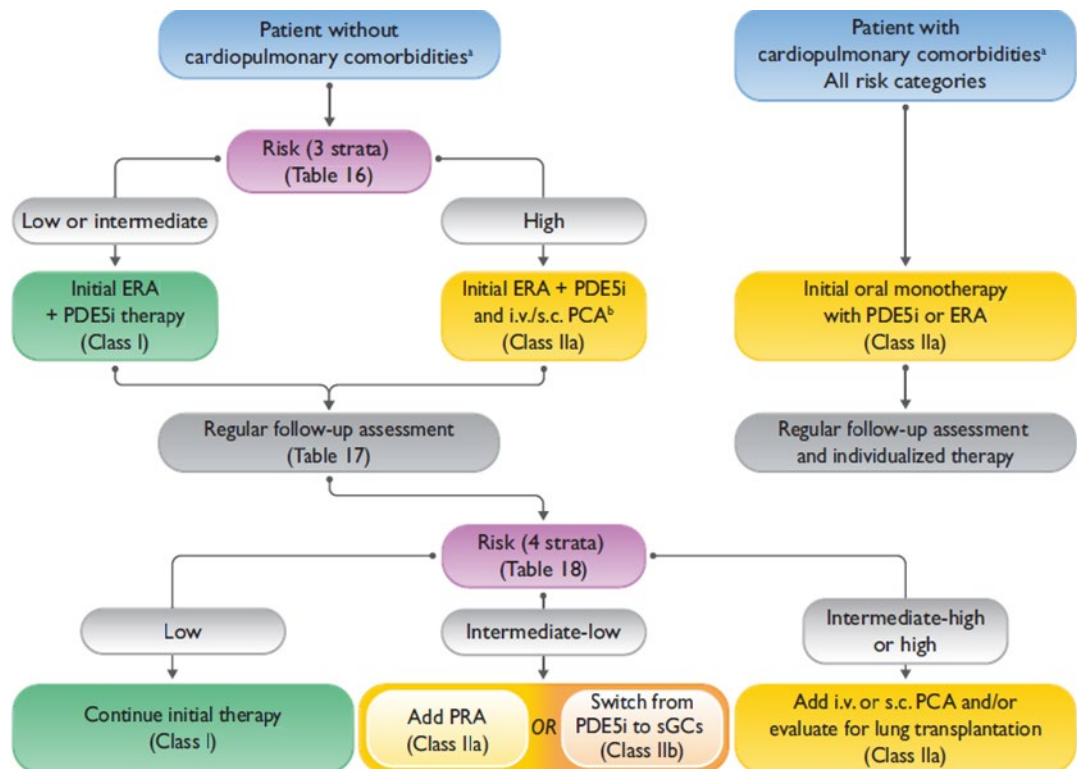


gang distance (6MWD), symptomscorer og kardiopulmonal hæmodynamik, mens der er mindre effekt af oral prostanoid [2].

Der er positiv effekt ved kombination af specifikke farmaka for PAH med forskellige virkningsmekanismer (endothelin-blokker, PDE-5-I/sGC stimulator, prostanoid). Eftersom PDE-5-i og sGC ikke må kombineres, er den nuværende maksimale kombination af lægemidler i Danmark en 3-stofs-behandling.

PAH-behandlingen hos patienter uden kardiopulmonale komorbiditeter er afhængig af risikostratificering, mens den hos patienter med kardiopulmonale komorbiditeter er mere individualiseret (Figur 1) [4]. Hos patienter uden kardiopulmonale komorbiditeter indledes der ved diagnosetidspunktet med ESC(European Society of Cardiology)/ERS(European Respiratory Society)/COMPERA(Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) 3-risiko-stratificering (lav, intermediær og høj risiko), mens der på baggrund af WHO FC, 6MWD og BNP/NT-proBNP foretages en ESC/ERS/COMPERA 4-risiko-stratificering (lav [3-4 point], intermediær-lav [5-7 point], intermediær-høj [8-10] og høj [11-12 point]) ved opfølgende besøg (Tabel 1). Ved lav og intermediær risiko indledes behandlingen med PDE-5-I og ERA, og ved høj risiko med prostanoider parenteralt. Behandlingen ved follow-up fortsættes med PDE-5-I/ERA ved lav risiko status, mens ved intermediær-lav risiko suppleres med prostanoider eller skiftes fra PDE5I til sGC. Ved intermediær-høj eller høj risiko suppleres med i.v. eller s.c. prostanoider og/eller evaluering mhp. lungetransplantation. Sotatercepts foreslåede indplacering i behandlingsalgoritmen ses i Figur 2.

Få patienter får ingen behandling (cirka 2 %) eller behandling med ét stof (cirka 13 %), mens de fleste patienter med PAH er i 2-stofs- (cirka 65 %) og et stigende antal i 3-stofsbehandling (cirka 20 %). Disse estimer er behæftet med betydelig usikkerhed, og de adskiller sig fra estimerne for kandidater til sotatercept-behandling, da sotatercept kun har indikation til en subpopulation (WHO FC II-III) af PAH-patienter.



Figur 1. Behandlingsalgoritme for PAH fra 2022 ESC/ERS Guidelines

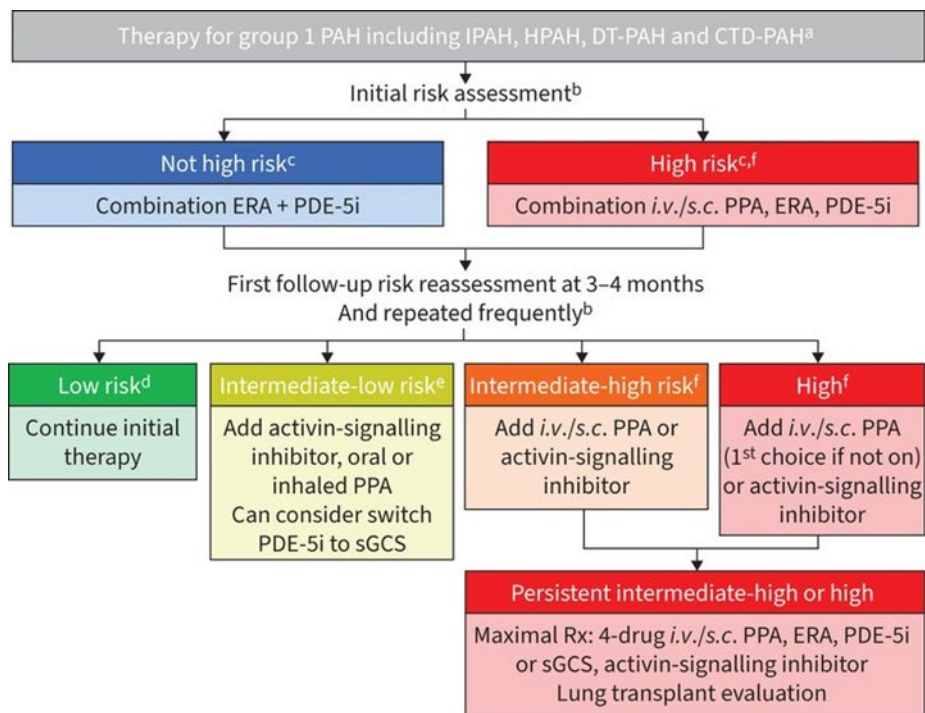
DLCO, Lung diffusion capacity for carbon monoxide; ERA, endothelin receptor antagonist; ESC, European Society of Cardiology; ERS, European Respiratory Society; I/H/D-PAH, idiopatisk, arvelig eller drug/toksin-associeret pulmonal arteriel hypertension; i.v., intravenøs; PAH-CTD, PAH forbundet med bindevævssygdom; PCA, prostacyclin analog; PDE5i, phosphodiesterase 5 hæmmer; PH, pulmonal hypertension; PRA, prostacyclin receptor agonist; s.c., subkutan; sGCs, opløselig guanylat cyclase stimulator.

^a Kardiopulmonale komorbiditeter er tilstande forbundet med en øget risiko for venstre ventrikulær diastolisk dysfunktion og inkluderer fedme, hypertension, diabetes mellitus og iskæmisk hjertesygdom. Pulmonale komorbiditeter kan omfatte tegn på mild parenkymal lungesygdom og er ofte forbundet med en lav DLCO (mindre end 45% af den prædikerede værdi).

Tabel 1. Tildeling af point, som anvendes i 4-risiko-stratificeringa

Variabel	Værdier, der giver 1 point	Værdier, der giver 2 point	Værdier, der giver 3 point	Værdier, der giver 4 point
WHO FC	I eller II	-	III	IV
6MWD, meter	>440	320-440	165-319	<165
BNP eller NT-proBNP, ng/L	<50 eller <300	50-199 eller 300-649	200-800 eller 650-110	>800 eller >1100

^a Der gives 1, 2, 3 eller 4 point for hver variabel, og det resulterer i et samlet antal point på 3 til 12. 4-risiko-stratificering foretages på baggrund af det samlede antal point som følger: Lav risiko ved 3-4 point, intermediær-lav risiko ved 5-7 point, intermediær-høj risiko ved 8-10 og høj risiko ved 11-12 point.



Figur 2. Ny foreslået behandlingsalgoritme efter introduktionen af ”activin signaling inhibitor” sotatercept [5].

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Ansøger har indsendt to cost-utility analyser, som estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved sotatercept som tillægsbehandling til hhv. 3- og 2-stofsbehandling sammenlignet med hhv. 3-stofsbehandling alene og selexipag som tillægsbehandling til 2-stofsbehandling.

Medicinerådets vurdering og valg af analysetype

Medicinerådet anvender ansøgers to cost-utility analyser og præsenterer desuden to omkostningsanalyser (OA) uden ligestilling, hvor der sammenlignes udelukkende omkostninger til lægemidler over et gennemsnitligt behandlingsforløb på 14 år for sotatercept + 2-stofsbehandling sammenlignet med i.v./s.c. treprostnil + 2-stofsbehandling:

1. Cost-utility analyse af sotatercept som tillæg til 3-stofsbehandling sammenlignet med 3-stofsbehandling alene.
2. Cost-utility analyse af sotatercept som tillæg til 2-stofsbehandling sammenlignet med selexipag i tillæg til 2-stofsbehandling.



3. Omkostningsanalyse uden ligestilling af sotatercept som tillæg til 2-stofsbehandling sammenlignet med treprostinil via en ekstern pumpe (tresuvi) i tillæg til 2-stofsbehandling.
4. Omkostningsanalyse uden ligestilling af sotatercept som tillæg til 2-stofsbehandling sammenlignet med treprostinil via en implanterbar infusionspumpe (remodulin) i tillæg til 2-stofsbehandling.

De to omkostningsanalyser uden ligestilling udføres fordi det på baggrund af det eksisterende datagrundlag ikke er muligt at vurdere om sotatercept + 2-stofsbehandling er ligestillet eller mere effektivt end treprostinil + 2-stofsbehandling. Datagrundlaget for sammenligningen er meget sparsomt (se afsnit 3.3) og det er derfor heller ikke muligt at belyse usikkerheden vedrørende effekten i en cost-utility-analyse. Medicinrådet vurderer dog, at sammenligningerne er relevante, da nye data for prostanoid-behandlingsophør efter mindst tre måneders behandling med sotatercept styrker grundlaget for, at sotatercept kan anvendes i stedet for prostanoid-behandling, herunder parenteral prostanoid, hos en andel af patienterne, se afsnit 3.2.2.

2.2 Grundantagelser

I cost-utility analyserne anvendes et begrænset samfundsperspektiv. I analyserne inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, omkostninger til behandlingsmonitorering, sygdomshåndtering og patientomkostninger.

Ansøger antager, at den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 50,2 år, og tidshorizonten i analyserne er 40 år. Første cyklus i modellen er 3 uger, anden cyklus er 9 uger og fra tredje cyklus og frem er længden 12 uger og der benyttes halvcyklus-korrektion. Cykluslængderne afspejler hvornår patienternes risikostatus er vurderet i de kliniske studier.

Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.4) og justering for baggrunds dødelighed (se afsnit 4.1) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger antager at 78,4 % af patienterne i modellen er kvinder.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Som beskrevet i afsnit 1.2 vurderer Medicinrådet, at cirka 60 % af patienterne i dansk klinisk praksis er kvinder. Medicinrådet anvender ingen diskontering i det første år. Medicinrådet anvender de øvrige grundantagelser som ansøger.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

For cost-utility analyserne anvender ansøger data på patienternes risikostrata samt helbredsrelateret livskvalitet fra STELLAR- og ZENITH-studierne suppleret med eksterne data for risiko for død (Rosenkranz et al. [6]) samt forekomst af og risiko for død efter lunge- og/eller hjertetransplantation (upublicerede COMPERA registerstudie).



Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Medicinrådet vurderer, at de anvendte data kan danne grundlag for de sundhedsøkonomiske analyser.

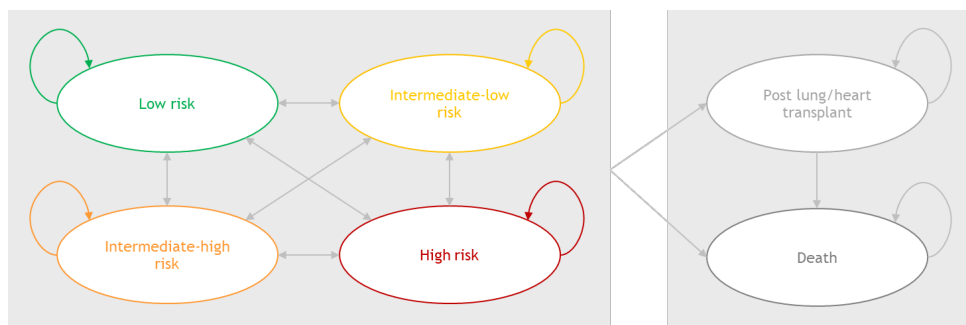
2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov model med nedenstående seks helbredsstadier, som er defineret med udgangspunkt i fire risikostrata for PAH, jf. ERS/ERC guidelines, samt stadierne "død" og "post lunge- og/eller hjertetransplantation". De PAH-prognostiske indikatorer er WHO FC, 6MWD og NT-proBNP (se Afsnit 1.2).

1. **Lav risiko:** Patienterne kan bevæge sig hertil fra de tre andre risikostratificerede helbredsstadier (stadie 2 – 4)
2. **Intermediær-lav risiko:** Ved modellens start befinder 20 % patienterne sig i "intermediær-lav risiko"-helbredsstadiet.
3. **Intermediær-høj risiko:** Ved modellens start befinder 35 % patienterne sig i "intermediær-høj risiko"-helbredsstadiet.
4. **Høj risiko:** Ved modellens start befinder 45 % patienterne sig i "høj risiko"-helbredsstadiet.
5. **Post lunge- og/eller hjertetransplantation:** Patienter, som har fået foretaget en lunge- og/eller hjertetransplantation.
6. **Død:** Absorberende stadiet.

Ved behandlingsopstart i modellen befinder patienterne sig i stadie 2-4, og kan herfra bevæge sig til stadie 1-6, hvor stadie 6 er det absorberende stadie død. Fra stadie 5 (post lunge- og/eller hjertetransplantation) kan patienterne kun forblive i helbredsstadiet eller overgå til død. Modelstrukturen for den sundhedsøkonomiske analyse er præsenteret i Figur 3.

Fremskrivningen af overlevelse baseres på parametriske ekstrapoleringer af observerede overlevelsesdata (se afsnit 4.1). Bevægelserne mellem øvrige stadier er styret af transitionssandsynligheder, der er beskrevet i afsnit 4.2. Varighed i de enkelte helbredsstadier, samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.3.



Figur 3. Modelstruktur



Medicinrådets anvendte model for omkostningsanalyser (OA) uden ligeværdighed

De to omkostningsanalyser uden ligeværdighed estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med sotatercept i kombination med 2-stofsbehandling sammenlignet med henholdsvis 1) tresuvi i tillæg til 2-stofsbehandling og 2) remodulin i tillæg til 2-stofsbehandling. Administrationsfrekvens for de enkelte lægemidler er fastlagt med udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer (SmPC). Medicinrådet anvender ansøgers antagelse af dosering for treprostinil i omkostningsanalyserne. Behandlingsvarigheden i omkostningsanalyserne er baseret på resultaterne fra de to cost-utility-analyser. Medicinrådet anvender et begrænset samfundsperspektiv, en tidshorizont på 14 år samt en diskonteringsrate på 3,5 % for omkostninger efter første år.

Analyserne omfatter udelukkende lægemiddelomkostninger, idet øvrige hospitals-, monitorerings- og patientrelaterede omkostninger vurderes at være sammenlignelige på tværs af behandlingerne. I analyserne er der derfor medregnet omkostninger til sotatercept, tresuvi, remodulin samt øvrige lægemidler i baggrundsterapien.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet er enige i ansøgers valg af modelstruktur, men ændrer fordelingen af patienterne på tværs af helbredsstadier ved modellens start til andelene angivet i Tabel 2. Det er dog usikkert, hvordan den faktiske fordeling vil være i dansk klinisk praksis, og Medicinrådet vurderer, at det er klinisk plausibelt, at der ikke vil være patienter med intermediær-lav risiko ved behandlingsopstart og udfører en følsomhedsanalyse, hvor en højere andel af patienterne vil være i kategorierne intermediær-høj og høj risiko, se Tabel 2.

Tabel 2. Patientfordeling i risikostrata ved modellens start

Helbredsstadiet	Ansøger	Medicinrådet hovedanalyse	Medicinrådet følsomhedsanalyse
lav risiko	0%	0%	0%
Intermediær-lav risiko	20%	10%	0%
Intermediær-høj risiko	35%	55%	60%
Høj risiko	45%	35%	40%



3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Virksomheden har ikke udført en systematisk litteratursøgning, da sotatercept er et nyt lægemiddel, der i begrænset omfang indgår i anden litteratur. Systematiske litteratursøgninger for komparatorerne kunne dog muligvis have været anvendelige. Ansøgningen er baseret på tre *head-to-head* studier med en relevant komparator – denne kaldes placebo i gennemgangen af effekt og sikkerhed ('BGT' i afsnit 2 og 4-10), hvilket svarer til benævnelsen i studierne. Derudover er der inkluderet et Cochrane-review fra 2019, et langtidsopfølgningsstudie af sotatercept og tre studier af komparatoren, selexipag.



3.1 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne i Tabel 3. Sotatercept-data i den sundhedsøkonomiske model er baseret på STELLAR og subgruppen med WHO FC III fra ZENITH.

Tabel 3. Kliniske studier inkluderet i denne rapport

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
STELLAR [NCT04576988]	Voksne patienter med PAH i WHO-FC II - III	Sotatercept	Placebo	Primært: 6-minutters gangdistance (uge 24) Sekundære (uge 24): <i>Multi Component Improvement (MCI)</i> , lungekarmodstand, NT-proBNP, WHO FC, lav <i>French Risk Score</i> , tid indtil første kliniske forværring eller død ^a (TTCW) fra baseline til data cut-off ved 70 uger og livskvalitet via PAH-SYMPACT score og EQ-5D-5L	Transitionssandsynligheder i Markov modellen er baseret på effektmålene 6MWD, NT-proBN og WHO FC fra STELLAR Livskvalitetsdata baseret på EQ-5D-5L
ZENITH [NCT04896008]	Voksne patienter med PAH i WHO-FC III – IV	Sotatercept	Placebo	Primært: tid indtil første kliniske forværring eller død ^a (TTCW) Sekundære (uge 24): 6-minutters gangdistance, <i>Multi Component Improvement (MCI)</i> , lungekarmodstand, NT-proBNP, WHO FC, lav <i>French Risk Score</i> , og livskvalitet via PAH-SYMPACT score og EQ-5D-5L	Transitionssandsynligheder i Markov modellen er baseret på effektmålene 6MWD, NT-proBN og WHO FC fra STELLAR Livskvalitetsdata baseret på EQ-5D-5L
HYPERION	Voksne patienter med PAH i WHO-FC III – IV	Sotatercept	Placebo	Primært: tid indtil første kliniske forværring eller død ^a (TTCW) Sekundære (uge 24): 6-minutters gangdistance, <i>Multi Component Improvement (MCI)</i> , lungekarmodstand, NT-proBNP, WHO FC, og livskvalitet via PAH-SYMPACT score og EQ-5D-5L	Nej



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
SOTERIA [NCT04796337]	Voksne patienter med PAH	Sotatercept	Ingen	Primære endepunkter: Uønskede hændelser, antidrug-antistoffer, blod- og urinprøver, kropsvægt, blodtryk og elektrokardiogram	Nej
GRIPHON [NCT01106014]	Voksne patienter med PAH (98% i WHO-FC II - III)	Selexipag	Placebo	Primært: Tid indtil første kliniske forværring eller død	Ja
TRACE	Voksne patienter med PAH i WHO-FC III – IV	Selexipag	Placebo	Primært: ændring fra baseline til uge 24 i daglig fysisk aktivitet Sekundære: Ændring fra baseline til uge 24 i 6-minutters gangdistance, WHO FC og NT-proBNP	Ja
TRITON [NCT02558231]	Voksne behandlings-naive patienter nydiagnosticeret med PAH	Selexipag (og macitentan og tadalafil)	Placebo (og macitentan og tadalafil)	Primært: Lungekar-modstand Sekundære: 6-minutters gangdistance, klinisk forværring, NT-proBNP	Nej

^a Defineret ved tid indtil første af følgende events: Forværring af PAH (forværring i 6-minutters-gangdistance på mindst 15 % eller forværring af WHO FC); PAH-relateret hospitalisering på mindst 24 timer; Behov for lunge- eller hjertetransplantation eller atrial septostomi; Kritisk behov for eskalering af behandling eller $\geq 10\%$ opjustering af dosis for prostacyclin; Død

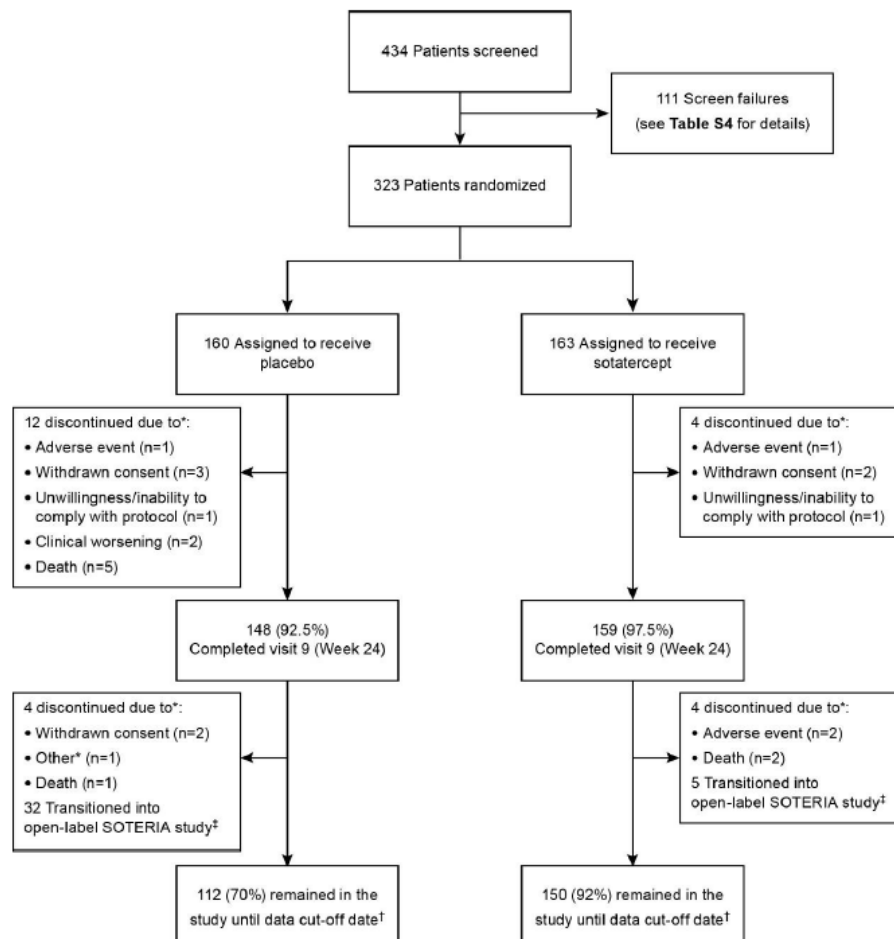
MCI-forbedring er defineret ved: defineret som forbedring i alle af tre følgende parametre; 6MWD ≥ 30 meter, forbedring i WHO funktionsklasse fra III til II/I eller fra II til I og et fald i NT-proBNP niveauer $\geq 30\%$. Lav French risk score: Alle af tre parametre skal være opnået fra baseline til 24 uger: WHO funktionsklasse I eller II, 6MWD ≥ 440 meter og NT-proBNP niveauer skal være under 300 pg/mL. Events, der er inkluderet i TTCW, er forværring af 6MWD, forværring af WHO funktionsklasse, behov for transplantation, atrial septostomi, mortalitet, PAH-relateret indlæggelse og behov for behandlings eskalering.

Forkortelser: PAH = pulmonal arteriel hypertension; WHO-FC= World Health Organization Function Class; 6MWD= 6-minutters gangdistance; NT-proBNP= N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PAH-SYMPACT= The Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact questionnaire;



3.1.1 STELLAR

STELLAR [7] var et fase 3, multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret (1:1), placekontrolleret studie af sotatercept som tillægsbehandling til PAH hos voksne patienter i funktionsklasse II eller III. Deltagerne var i mono (4 %), dobbelt (35 %) eller trippel (61 %) behandling ved baseline. Studiets primære effektmål var ændring i gangfunktion efter 24 uger, men studiet varede op til 72 uger. Da alle deltagere havde gennemført de første 24 ugers behandling, overgik deltagerne til open-label behandling med sotatercept i langtidsopfølgingsstudiet SOTERIA. 434 patienter blev screenet, og 323 patienter blev randomiseret. I placebo-armen gennemførte 92,5 % de 24 uger og 70 % indtil data-cuttet den 26. august 2022. I sotatercept-armen gennemførte 97,5 % de første 24 uger og 92 % indtil data-cuttet den 26. august 2022. Det er rapporteret, at der ikke var nogen tilfælde af *premature* afblinding.



* Patients may have only one primary reason for discontinuation and withdrawal.

† Data cut-off date August 26, 2022.

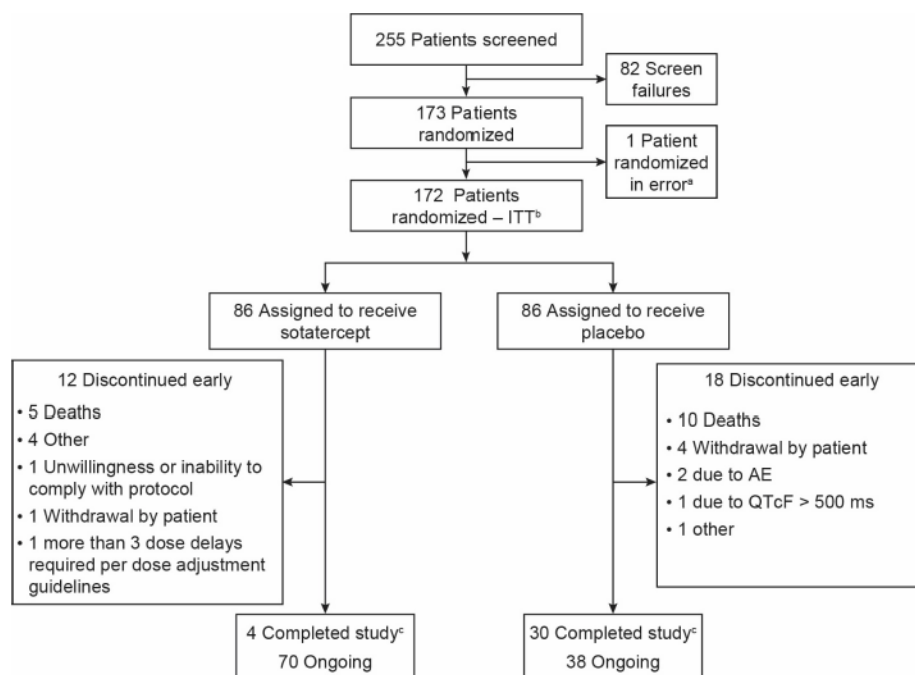
‡ Patients were allowed to roll over to SOTERIA if they experienced a clinical worsening event and completed week 24 assessments.

Figur 4. Flowchart for STELLAR



3.1.2 ZENITH

ZENITH [8] var et fase 3, multi-center, dobbelt-blindet, randomiseret (1:1), placebokontrolleret studie af sotatercept som tillægsbehandling til PAH hos voksne patienter i funktionsklasse III eller IV. Deltagerne var i dobbelt (28 %) eller trippel (72 %) behandling ved baseline. Studiets primære effektmål var tid indtil første forværring eller død. 171 patienter blev inkluderet. Patienter, der blev indlagt i mindst 24 timer på grund af forværring af PAH, overgik til open-label behandling i SOTERIA (se nedenfor). Én patient (1,2 %) i sotatercept-armen og 8 patienter i placebo-armen (9,3 %) overgik til SOETRIA inden uge 24. Opfølgingsprocenten ved uge 24 var 73,8 % i placebo-armen og 83,7 % i sotatercept-armen.



^a Patient did not receive study intervention and was excluded from analyses.

^b At the time of database cutoff (July 26, 2024), 155 patients had been randomized for at least 24 weeks.

^c Patients are considered to have completed the study if they experienced an event of PAH worsening-related hospitalization of ≥ 24 hours or lung transplantation.

Figur 5. Flow-chart for ZENITH

3.1.3 HYPERION

HYPERION [9] var et fase 3, multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret (1:1), placebokontrolleret studie af sotatercept som tillægsbehandling til PAH hos voksne patienter i funktionsklasse II eller III, som havde fået deres PAH-diagnose indenfor det seneste år. Studiets primære effektmål var tid til klinisk forværring. Patienterne var i intermediær til høj risiko for død, og de i dobbelt (72 %) eller trippel behandling ved baseline (28 %).



3.1.4 SOTERIA

SOTERIA [10] er et fase 3 open-label opfølgingsstudie, hvor patienter fra STELLAR eller fase 2 studier af sotatercept kunne blive inkluderet, med det primære formål at vurdere sikkerhed af sotatercept over tid til behandling af PAH, når det føjes til PAH-baggrundsbehandling. Det forventede antal deltagere er 700. Alle deltagere modtager sotatercept som subkutan injektion i en dosis på 0,3 til 0,7 mg/kg. Den forventede opfølgningstid er 7 år.

3.1.5 GRIPHON

GRIPHON [11] var et dobbeltblindet, randomiseret (1:1), placebo-kontrolleret event-drevet fase 3 studie udført for at vurdere effekt og sikkerhed af selexipag hos deltagere med PAH. Deltagerne var behandlingsnaive (20 %) eller modtog en stabil dosis af en ERA og/eller PDEi5, som enten mono (47 %) eller dobbelt behandling for PAH (33 %). 1351 patienter blev screenet, og 1156 patienter blev randomiseret. Vitalstatus var tilgængelig for 95,2% af patienterne ved måned 36. Patienter var i WHO FC II til III og havde en median på 2,4 år siden diagnose.

3.1.6 TRACE

TRACE [12] [13] var et fase-4, multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebokontrolleret studie af selexipag sammenlignet med placebo hos voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH). Studiet inkluderede prævalente patienter i WHO funktionsklasse II–III, som var i stabil behandling med ERA og enten PDE-5i eller sGC. Studiets primære effektmål var ændring fra baseline til uge 24 i daglig fysisk aktivitet målt ved aktigrafi. Ændring fra baseline til uge 24 i 6-minutters gangdistance, WHO FC og NT-proBNP var sekundære effektmål. I alt blev 108 patienter randomiseret 1:1 til behandling med selexipag eller placebo. Patienter var i WHO FC II til III og havde en median på 3,0 år siden diagnose.

3.1.7 TRITON

TRITON [12] var et fase-3, multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret (1:1), placebokontrolleret studie af 3-stofsbehandling (macitentan, tadalafil og selexipag) sammenlignet med 2-stofsbehandling (macitentan, tadalafil og placebo) hos voksne patienter med ny-diagnosticeret pulmonal arteriel hypertension (PAH). Studiets primære effektmål var ændring i pulmonal vaskulær resistens (PVR) efter 26 uger, men opfølgningsperioden varede op til 3,1 år. 291 patienter blev screenet, og 247 patienter blev randomiseret. I armen med 3-stofsbehandling gennemførte 93 % de første 26 uger, og i armen med 2-stofsbehandling gennemførte 94 % de første 26 uger. Patienter var i WHO FC II til III og diagnosticeret indenfor det seneste halve år.



3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med PAH i WHO-FC II-III	Populationen svarer til forventet dansk klinisk praksis	Voksne patienter med PAH i WHO-FC II-III
Intervention	Sotatercept, subkutant 0,3 mg/kg i første dosering og herefter 0,7 mg/kg hver tredje uge	Interventionen svarer til forventet dansk klinisk praksis	Sotatercept, subkutant 0,3 mg/kg i første dosering og herefter 0,7 mg/kg hver tredje uge
Komparator	Placebo Selexipag I.v. eller s.c. epoprostenol eller i.v. eller s.c. treprostini	Placebo vurderes at være den relevante komparator hos cirka 40 % af patienterne, mens prostanoid-behandling vil være den relevante komparator hos cirka 60 % af patienterne	Placebo/ selexipag/tresuvi via ekstern pumpe eller remodulin via LenusPro + Baggrundsterapi (BGT)
Effektmål	Overlevelse, tid til klinisk forværring, gangfunktion (6MWD), funktionsniveau (WHO FC) og NT-proBNP	De relevante effektmål er anvendt	Risikostratificering via 6MWD, WHO FC og NT-proBNP Helbredsrelateret livskvalitet via EQ-5D-5L

Forkortelser: 6 MWD = 6-minutters gangdistance; WHO FC = World Health Organization Function Class; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

3.2.1 Population

Målpopulationen for ansøgningen er voksne patienter med PAH i WHO-FC II-III, hvilket svarer til den inkluderede population i STELLAR og HYPERION. ZENITH inkluderede patienter i WHO-FC III-IV. Patienter med visse sub-typer af PAH kunne ikke inkluderes i STELLAR, ZENITH eller HYPERION: Portal hypertension, schistosomiasis, HIV-infektion og veno-okklusiv sygdom. Patientkarakteristika for de tre studier ses i Tabel 5. Andelen med 2-stofsbaggrundsbehandling var cirka 34 % STELLAR og 28 % i ZENITH. Detaljer vedr. baggrundsbehandling i STELLAR ses i Tabel 6 (tilsvarende detaljer er ikke tilgængelige for den relevante sub-population fra ZENITH, mens de er mindre væsentlige for HYPERION, idet data herfra ikke indgår i den sundhedsøkonomiske model).



Tabel 5. Baselinekarakteristika i STELLAR, ZENITH og HYPERION

	STELLAR	ZENITH	HYPERION
Alder, år	47,9 ± 14,8	54,4 ± 14,3	56,2 ± 16,4
Kvinder, n (%)	256 (79,3)	132 (76,7)	232 (72,5)
BMI	26,4 ± 5,9	N/A	27,8 ± 6,1
Tid siden PAH-diagnose, år	8,8 ± 7,0	7,7 ± 6,2	7,2 måneder
Klassifikation af PAH, n (%)			
Idiopatisk PAH	189 (58,5)	86 (50,0)	190 (59,4)
Familiær PAH	59 (18,3)	18 (10,5)	19 (5,9)
Associeret med CTD	48 (14,9)	48 (27,9)	97 (30,3)
Drug/toksin induceret	11 (3,4)	11 (6,4)	8 (2,5)
Associeret med shunt korrigering ifm CHD	16 (5,0)	9 (5,2)	6 (1,9)
WHO funktionsklasse II, n (%)	157 (48,6)	0	68 (21,2)
WHO funktionsklasse III, n (%)	166 (51,4)	128 (74,4)	252 (78,8)
WHO funktionsklasse IV, n (%)	0	0	0
Geografi, n (%)			
Nordamerika	105 (32,5)	N/A	42 (13,1)
Sydamerika	28 (8,7)	N/A	39 (12,2)
Europa	168 (52,0)	N/A	194 (60,6)
Asien-Pacific	22 (6,8)	N/A	45 (14,1)
Hæmoglobin, g/dl	13,8 ± 1,6	12,9 ± 1,9	13,4 ± 1,6
6MWD, m	401,1 ± 82,4	270,5 ± 102,1	354,9 ± 93,2
NT-proBNP, pg/mL	1121,1 ± 2593,8	3145,2 ± 3519,8	956,3 ± 1842,7
Pulmonary vascular resistance, dyn·sec·cm ⁻⁵	763,7 ± 358,8	879,0 ± 378,2	916,3 ± 396,4
Cardiac index, L/min/m ²	2,7 ± 0,6	2,6 ± 0,7	N/A



	STELLAR	ZENITH	HYPERION
Mean pulmonary arterial pressure (mPAP), mm Hg	52,6 ± 13,8	56,1 ± 12,8	N/A

Værdier er angivet som gennemsnit ± standarddeviation, medmindre andet er angivet. Forkortelser: PAH= pulmonal arteriel hypertension; CHD= congenit hjertesygdom; WHO=World Health Organization Function Class; 6MWD=6-minutters gangdistance; NT-proBNP=N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PVR=Pulmonal Vaskulær Resistance

Tabel 6. Baggrundsbehandling i STELLAR

Baggrundsbehandling	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=160)
	n (%)	n (%)
Prostacyclin infusionsterapi^a		
Ja	65 (39,9)	64 (40,0)
Nej	98 (60,1)	96 (60,0)
Monobehandling	9 (5,5)	4 (2,5)
PDE5i	5 (3,1)	1 (0,6)
sGCs	0 (0,0)	1 (0,6)
ERA	2 (1,2)	1 (0,6)
Prostacyclin^a	2 (1,2)	1 (0,6)
2-stof kombinationsbehandling	56 (34,3)	55 (34,3)
ERA + PDE5i	36 (22,1)	38 (23,8)
ERA + sGCs	6 (3,7)	2 (1,3)
ERA + prostacyclin^a	4 (2,5)	5 (3,1)
PDE5i + prostacyclin^a	9 (5,5)	7 (4,4)
sGCs + prostacyclin^a	1 (0,6)	3 (1,9)
3-stof kombinationsbehandling	98 (60,1)	101 (63,1)
ERA + prostacyclin^a + PDE5i	79 (48,5)	85 (53,1)
ERA + prostacyclin^a + sGCs	19 (11,7)	16 (10,0)

ERA: endothelin receptor antagonist; PDE5i: phosphodiesterase type 5 inhibitor; prostacyclin: prostacyclin analogs and prostacyclin receptor analogs; sGCs: *soluble guanylate cyclase stimulator*. ^aProstacyclin infusionsterapi inkluderer intravenøs epoprostenol og intravenøs eller subkutan treprostiniil.



Tabel 7. Baggrundsbehandling i ZENITH

Type of Background PAH Therapy	Sotatercept (N=86)	Placebo (N=86)
Double Therapy – no. (%)		
PDE5 inhibitor + ERA	6 (7.0)	10 (11.6)
Prostacyclin + ERA	1 (1.2)	3 (3.5)
Prostacyclin + PDE5 inhibitor	6 (7.0)	12 (14.0)
sGC stimulator + ERA	5 (5.8)	2 (2.3)
sGC stimulator + Prostacyclin	3 (3.5)	0 (0.0)
Triple Therapy – no. (%)		
Prostacyclin + PDE5 inhibitor + ERA	49 (57.0)	45 (52.3)
sGC stimulator + Prostacyclin + ERA	16 (18.6)	14 (16.3)

^aSafety set population includes all randomized patients who received ≥ 1 dose of study medication, analyzed according to the treatment administered.

ERA: endothelin receptor antagonist; N: number in the treatment group; no: number; PAH: pulmonary arterial hypertension; PDE5: phosphodiesterase type 5; sGC: soluble guanylate cyclase.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet estimerer, at 60 % af sotatercepts anvendelse i Danmark vil være som tillæg til 2-stofsbehandling, mens de resterende 40 % vil være som tillæg til 3-stofsbehandling.

Patienter i STELLAR og særligt ZENITH er mere syge af PAH og har dermed dårligere risikostrata end erfaringen fra dansk klinisk praksis, som ligeledes er ændret i den sundhedsøkonomiske model (se afsnit 2.2). ZENITHs inklusion af patienter i WHO FC IV er en usikkerhed for denne ansøgning, der omhandler WHO FC II til III.

Ansøger angiver, at sotatercept også er et relevant behandlingstilbud til patienter, som pga. kardiopulmonale komorbiditeter ikke bliver kategoriseret på baggrund af fire-risiko-stratificeringen. Medicinrådet vurderer, at sotatercept formentlig i første omgang vil prioriteres til patienter i intermediær-høj risiko.

3.2.2 Intervention

Sotatercept gives subkutant 0,3 mg/kg i første dosering og herefter 0,7 mg/kg hver tredje uge. Ansøger beregner vægtbaserede behandlingsomkostninger ud fra en estimeret gennemsnitsvægt på 77,6 kg baseret på Medicinrådets tidligere vurderingsrapport af sotatercept.

PAH-behandling fastholdes ved forværring, men med enten tilføjelse af yderligere behandling eller dosisjustering. Behandling med sotatercept skal derfor som udgangspunkt opretholdes resten af patientens levetid eller til lungetransplantation. Typisk ophører behandling alene pga. alvorlige bivirkninger.



Hæmoglobin måles forud for hver dosering (ved de første fem injektioner) og indtil niveauerne er stabiliseret, herefter måles periodisk (ifølge produktresuméet hver 3. til 6. måned) med henblik på at identificere behov for dosisjusteringer. Trombocyt-niveauer måles periodisk med henblik på at identificere behov for dosisjusteringer.

Alle patienter i STELLAR fik desuden baggrundsbehandling, som er beskrevet i afsnit 1.4.

I både STELLAR og ZENITH var der forlængelser af dosisintervallet til hver 6. uge og reduktion af dosis til 0,3 mg/kg (Tabel 8 og Tabel 9).

Tabel 8. Dosismodifikationer indenfor de første 24 uger af STELLAR

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)	Total (N=323)
Number (%) of patients with no dose delays and no dose reductions	152 (95.0)	145 (89.0)	297 (92.0)
Number (%) of patients with the following number of dose delays:			
0	155 (96.9)	151 (92.6)	306 (94.7)
1	5 (3.1)	5 (3.1)	10 (3.1)
2	0 (0.0)	5 (3.1)	5 (1.5)
3	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.6)
Mean time to first dose delay†	86.6 (1, 148)	64.9 (22, 154)	71.3 (1, 154)
Number (%) of patients with the following number of dose reductions per patient:			
0	157 (98.1)	153 (93.9)	310 (96.0)
1	2 (1.3)	7 (4.3)	9 (2.8)
2	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Mean time to first dose reduction‡	86.7 (43, 153)	78.2 (41, 148)	80.2 (41, 153)
Number (%) of patients with the following number of dose re-escalations per patient:			
0	158 (98.8)	158 (96.9)	316 (97.8)
1	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
2	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
Mean time to first dose re-escalation‡	75.5 (63, 88)	80.0 (61, 108)	78.7 (61, 108)

Percentages were calculated as (n/N)*100.

* Safety set population includes all randomized patients who received ≥1 dose of study medication.

† Mean time reflects total time on treatment, calculated as [event date – treatment start date] + 1 expressed as mean number of days (range: minimum, maximum).

‡ Expressed as mean number of days (range: minimum, maximum).



Tabel 9. Dosismodifikationer i ZENITH inden datacuta,b

	Sotatercept (N=86)	Placebo (N=86)	Total (N=172)
No. (%) of patients with the following number of dose delays per patient ^d			
0	55 (64.0)	63 (73.3)	118 (68.6)
1	18 (20.9)	15 (17.4)	33 (19.2)
2	6 (7.0)	7 (8.1)	13 (7.6)
3	5 (5.8)	1 (1.2)	6 (3.5)
5	2 (2.3)	0	2 (1.2)
Time to first dose delay ^e (days; mean ± SD)	192.1 ± 153.3; n=31	128.2 ± 104.5; n=23	164.9 ± 137.3; n=54
No. (%) of patients with the following number of dose reductions per patient ^d			
0	70 (81.4)	83 (96.5)	153 (89.0)
1	16 (18.6)	3 (3.5)	19 (11.0)
Time to first dose reduction ^e (days; mean ± SD)	257.7 ± 171.2; n=16	102.3 ± 12.5; n=3	233.2 ± 166.8; n=19
No. (%) of patients with the following number of dose escalations per patient ^d			
0	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (2.3)
1	80 (93.0)	81 (94.2)	161 (93.6)
2	4 (4.7)	3 (3.5)	7 (4.1)
Time to first dose escalation ^e (days; mean ± SD)	25.0 ± 12.6; n=84	23.8 ± 7.2; n=84	24.4 ± 10.3; n=168
Time to first dose re-escalation ^e (days; mean ± SD)	258.5 ± 175.7; n=4	157.3 ± 67.1; n=3	215.1 ± 140.9; n=7

^aJuly 26, 2024.

^bSafety set population includes all randomized patients who received ≥1 dose of study medication, analyzed according to the treatment administered.

^cPercentages were calculated as (n/N)*100, where N is the total number of patients in the treatment group or in the overall population and n is the number in the category.

^dNumber of dose delays, reductions, and escalations per patient represents the count of events experienced by each patient, categorized for reporting purposes.

^eTime to first dose modification (i.e., delay, reduction, escalation, re-escalation) is calculated from the treatment start date to the date of the first event, expressed as mean number of days ± SD, and includes only patients who experienced the event (n= subset size).

N: number in the treatment group or overall population; n: number in the category; No.: number; SD: standard deviation.

Ophør med baggrundsbehandling hos patienter, der behandles med sotatercept

Et tysk center, som deltog i sotatercept-forsøgsprogrammet, har analyseret ophør med prostanoid hos patienter i 3-stofsbehandling i SOTERIA [14]. Opfølgingsperioden for denne analyse sluttede den 30. november 2024.

Seponering af selexipag eller treprostiniil blev overvejet hos patienter med lav eller intermediær-lav mortalitetsrisiko efter mindst 6 måneders behandling med sotatercept. Der var ingen foruddefinerede protokoller eller cut-off-værdier for at bestemme, om, hvornår eller hvordan patienter skulle nedtrappes fra prostacyklinvejens lægemidler. Disse beslutninger var individualiserede og blev truffet gennem delt beslutningstagning, hvor der blev taget højde for hæmodynamiske og ekkokardiografiske parametre, WHO-funktionsklasse (WHO-FC), 6-minutters gangdistance (6MWD), N-terminalt pro-brain natriuretisk peptid (NT-proBNP), mortalitetsrisiko vurderet ved hjælp af fire-strata-modellen, bivirkninger til prostacyklinvejens lægemidler og patienternes præferencer. Derudover var hos nogle patienter observeret en stigning i prostacyklinrelaterede bivirkninger – især hovedpine, gastrointestinale gener og diarré – efter opstart af sotaterceptbehandling.



Selexipag blev seponeret hos alle syv selexipag-behandlede patienter inden for 3–15 måneder efter initiering af sotatercept via en hurtig nedtitrering over 1–2 uger. På tidspunktet for selexipag-ophør var to patienter klassificeret som lav risiko og fem som intermediær–lav risiko. Under opfølgningen (14–23 måneder efter seponering) oplevede ingen patienter klinisk forværring eller forværringshændelser.

Treprostinil-kohorten bestod af 27 patienter (subkutan treprostinil, n=3; intravenøs treprostinil, n=24). For patienter vurderet egnede til nedtrapning blev parenteral treprostinil gradvist reduceret med $1\text{--}3 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ hver 2.–4. uge over en periode på 3–12 måneder, med opfølgningsvurderinger gennemført hver 3.–12. uge. Patienter med stabilt klinisk forløb gennemgik højresidig hjertekateterisation inden for 0–7 måneder efter fuldstændig seponering.

Kriterier for mislykket nedtrapning omfattede forværring i WHO-FC eller 6MWD, stigning i NT-proBNP-niveauer samt hæmodynamisk forværring vurderet ved højresidig hjertekateterisation. Der var ingen foruddefinerede cut-off værdier for nedtrapningssvigt; beslutninger blev i stedet truffet ud fra en helhedsorienteret klinisk vurdering. Hos patienter med nedtrapningssvigt blev processen afbrudt, og treprostinildosis blev øget eller genoptaget.

Nedtrapning fra parenteral treprostinil blev forsøgt hos 14 ud af de 27 patienter (52 %). Fire patienter oplevede nedtrapningssvigt; alle kom sig fuldt efter dosisøgning eller reinitiering af treprostinil. Ti patienter (37 %) blev succesfuldt nedtrappet. Alle 10 patienter opretholdt klinisk stabilitet over en median opfølgningsperiode på 12 måneder (interval: 4–24 måneder).

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer, at behandlingen er livslang, medmindre der er alvorlige bivirkninger eller lungetransplantation. Dog vurderer Medicinrådet, at næsten alle patienter i selexipag-behandling, som får tillagt sotatercept, vil kunne udtrappe og ophøre med deres selexipag-behandling, mens en mindre andel (~ 37%) af patienter i treprostinil-behandling vil kunne ophøre med treprostinil-behandling efter tillæg af sotatercept. Det er usikkert, om der senere vil kunne være behov for at genopstarte behandling med prostanoider. De nye data for prostanoid-behandlingsophør efter mindst tre måneders behandling med sotatercept styrker dog grundlaget for, at sotatercept kan anvendes i stedet for prostanoid-behandling, herunder parenteral prostanoid, hos en andel af patienterne.

3.2.3 Komparator

Komparator i STELLAR, ZENITH og HYPERION er placebo. Komparatorerne i ansøgningen er placebo, oral prostanoid (selexipag) og parenteralt prostanoid (i.v. eller s.c. epoprostenol eller i.v. eller s.c. treprostinil). Der gives derudover baggrundsbehandling, som er beskrevet i afsnit 1.4. Doseringen af baggrundsbehandlingen i studierne er ikke rapporteret. Det er rapporteret, at 7,5 % ophører med behandlingen i STELLAR.



Dosering af selexipag i dansk klinisk praksis:

Den enkelte patient skal optitreres til den højeste individuelt tolererede dosis, som kan variere fra 200 mikrogram givet to gange dagligt til 1 600 mikrogram givet to gange dagligt. Den anbefalede startdosis er 200 mikrogram givet to gange dagligt med cirka 12 timers mellemrum. Dosis øges i trin af 200 mikrogram givet to gange dagligt, som regel med en uges mellemrum. I starten af behandlingen og ved hvert optitreringstrin anbefales det, at den første dosis tages om aftenen. I forbindelse med dosistitrering kan der indtræde bivirkninger, der afspejler selexipags virkningsmekanisme (såsom hovedpine, diarré, kvalme og opkastning, smerter i kæben, myalgi, ekstremitetssmerter, artralgi og blussen). Bivirkningerne er som regel forbigående eller tålelige med symptomatisk behandling. Hvis en patient når en dosis, som vedkommende ikke kan tolerere, skal dosen dog reduceres til det foregående dosisniveau. Hos patienter, hvor optitreringen begrænses af andre årsager end bivirkninger, der afspejler selexipags virkningsmåde, kan det overvejes at gøre et nyt forsøg på optitrering til den højeste individuelt tolererede dosis, dog højst 1600 mikrogram to gange dagligt.

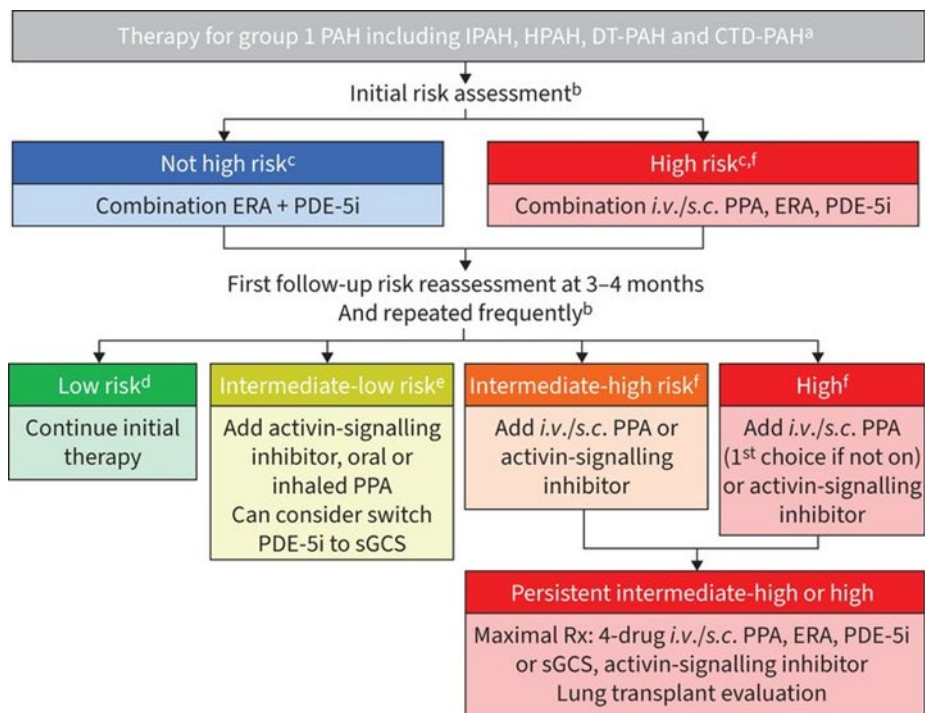
Dosering af treprostinil i dansk klinisk praksis:

- Initialt 1,25 nanogram/kg legemsvægt/min. som kontinuerlig i.v. eller s.c. infusion under anvendelse af infusionspumpe.
- Tolereres den første dosis dårligt, reduceres infusionshastigheden til 0,625 nanogram/kg/min.
- Herefter justeres infusionshastigheden under nøje overvågning med intervaller på 1,25 nanogram/kg/min. pr. uge de første 4 uger og derefter med 2,5 nanogram/kg/min. pr. uge.
- Gennemsnitlig dosis efter 12 mdr.: 26 nanogram/kg/min., efter 24 mdr.: 36 nanogram/kg/min. og efter 48 mdr.: 42 nanogram/kg/min.

Medicinrådets vurdering af komparator

Placebo er den rette komparator for patienter, der er i 3-stofs-behandling (ca. 40 % i dansk klinisk praksis). Denne rapport's præsentation af analyser for placebo vs. sotatercept for effekt og sikkerhed er dog primært baseret på ITT-populationerne (dvs. patienter i enten monobehandling, 2-stofs-behandling eller 3-stofs-behandling), da resultaterne er ensartede mellem ITT-populationen og sub-populationen i 3-stofs-baggrundsbehandling, og der samtidig er rapporteret flest detaljer for resultaterne i ITT-populationerne.

For patienter i 2-stofs-behandling er prostanoid en mere relevant komparator end placebo. Dette fremgår også af en for nyligt foreslået behandlingsalgoritme, som ansøger har inkluderet i deres ansøgning, og som er publiceret i European Respiratory Journal (Figur 6) [5]. Medicinrådet inkluderer tre prostanoid-behandlinger (og placebo/ingen tillægsbehandling) som komparatorer: oral prostanoid (selexipag), treprostinil via en ekstern pumpe og treprostinil via en implanterbar infusionspumpe (LenusPro). Sammenligninger med prostanoid-behandling er forbundet med væsentlig usikkerhed.



Figur 6. Ny foreslået behandlingsalgoritme efter introduktionen af ”activin signaling inhibitor” sotatercept [5].

PAH: pulmonary arterial hypertension; IPAH: idiopatisk PAH; HPAH: arvelig PAH; DT: drug/toksin; CTD: bindevævssygdom; ERA: endothelin-1 receptor antagonist; PDE-5i: phosphor-diesterase-5 inhibitor; *i.v.*: intravenøs; *s.c.*: subkutan; PPA: prostacyclin pathway agent; sGCS: soluble guanylyl cyclase stimulator.

3.2.4 Behandlingseskalering: Tillæg af yderligere behandling (udover tillægget af sotatercept)

I STELLAR og ZENITH kunne deltagerne ved et akut klinisk behov modtage et nyt lægemiddel eller en ny dosis af et eksisterende lægemiddel – enten for en ny sygdom eller en forværring af en allerede eksisterende sygdom.

ZENITH: I placebo-armen opstartede 8,1 % af deltagerne i PAH-behandling med en anden lægemiddelklasse indenfor de første 24 uger og 5,8 % efter uge 24. I sotatercept-armen initierede 5,8 % ny PAH-behandling med en anden lægemiddelklasse indenfor de første 24 uger og 3,5 % efter uge 24. Der er ikke rapporteret tilsvarende data fra STELLAR.

Medicinrådets vurdering af tillæg af yderligere behandling

Tillæg af yderligere behandling i dansk klinisk praksis og dets relation til studiedata er forbundet med usikkerhed, men i dansk klinisk praksis kan det være relevant med tillæg af behandling til patienter i intermedieær-høj eller høj risiko:

- Tillægge med prostanoid (oral eller parenteral) til patienter i 3-stofsbehandling.
- Give parenteral prostanoid i stedet for selexipag til patienter i 3-stofsbehandling.



- Give parenteral prostanoid i stedet for selexipag til patienter i 4-stofsbehandling.

Da yderligere behandling er opstartet i forbindelse med forværring, er effektmålet "tid til klinisk forværring eller død" ikke påvirket, hvorimod analyser af dødelighed kan være påvirket. Det er dog relativt få patienter, som opstarter yderligere behandling indenfor de første 24 uger, og der er ikke stor forskel mellem grupperne.

3.2.5 Effektmål

Ansøger har indsendt data for forskel mellem sotatercept og placebo i gangfunktion (6MWD), risikoscore (*Multi Component Improvement* og *French Risk Score*), lungekarmodstand, NT-proBNP, funktionsniveau (WHO FC), tiden indtil deltagerne oplever første kliniske forværring eller død fra baseline til data cut-off ved 70 uger, mortalitet og livskvalitet målt ved PAH-SYMPACT score og EQ-5D-5L. Ved revurderingen er der yderligere indsendt data på COMPERA risikotrata.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet har udeladt risikoscorerne *French Risk Score* og *Multi Component Improvement*, som begge er baseret på effektmålene 6MWD, WHO FC og NT-proBNP, da disse effektmål også opgøres enkeltvis og via COMPERA risikotrata, og risikoscorerne ikke forventes at bidrage med væsentlig information.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Placebo-sammenligning: Ansøgers resultater er baseret på STELLAR, ZENITH og HYPERIONs intention-to-treat-analyser med følgende undtagelser:

- STELLAR/SOTERIA: Overlevelsesanalyser med justering for cross-over til placebo (uddybes under afsnit 3.3.4)
- ZENITH: Overlevelsesanalyser inkluderer ikke dødsfald, der indtraf efter lungetransplantation eller efter overgang til SOTERIA-studiet.
- ZENITH: I alt 17 patienter i sotatercept-gruppen og 14 patienter i placebo-gruppen blev ekskluderet fra analysen, fordi de enten havde en REVEAL Lite 2-risikoscore på 7 eller derunder ved baseline, eller fordi de var blevet randomiseret mindre end 24 uger før datacut.
- ZENITH: Ved sammenligninger mellem grupper ved uge 24 blev kun patienter, der var blevet randomiseret mere end 24 uger før datalukningsdatoen, inkluderet i analysen.

For kontinuerte effektmål er der estimeret Hodges-Lehman (HL) lokationsskift, som er medianen af alle parvise differencer mellem hver enkelt måling i sotatercept-arm versus placebo-arm.



Manglende værdier i uge 24 på grund af død eller ikke-dødelig klinisk forværring blev tildelt henholdsvis den værste observerede værdi eller en enhed bedre end den værste observerede værdi. Manglende værdier i uge 24 på grund af andre årsager end dødsfald eller ikke-dødelig klinisk forværring blev imputeret med en *missing-at-random*-antagelse via anvendelse af en *fully conditional specification regression model* justeret for baseline-måling (af outcome-variablen), målinger (af outcome-variablen) op til uge 24 og behandlingsgruppe. Sensitivitetsanalyser med andre analytiske tilgange er tilgængelig i supplementet til STELLAR-publikationen [7]. Udvalgte subgruppe-analyser fra STELLAR ses i Bilag A .

Prostanoid-sammenligning: Ansøger har foretaget "*within trial*" analyser af STELLAR og ZENITH, hvor sotatercept sammenlignes med henholdsvis selexipag og parenteral prostanoid (i.v. eller s.c. epoprostenol eller i.v. eller s.c. treprostini). Patienterne, der er inkluderet i disse analyser, får desuden PDE5i og ERA. Det vil sige, at disse to grupper sammenlignes:

- 1) Sotaterceptgruppen: Tillæg af sotatercept til baggrundsbehandlingen, som patienter i forvejen modtog: PDE5i + ERA
- 2) Prostanoid/placebogruppen: Tillæg af placebo til baggrundsbehandling, som patienter i forvejen modtog: PDE5i + ERA + prostanoid

Derudover har de inkluderet beskrivende sammenligninger af STELLAR versus GRIPHON og TRITON.

I ansøgningen for revurderingen har ansøger desuden indsendt Buchers indirekte sammenligninger af sotatercept og selexipag baseret på GRIPHON og STELLAR.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Analyserne er velegnede til at belyse den kliniske effekt af sotatercept versus placebo.

For sammenligningen med selexipag vurderer Medicinrådet, at Buchers indirekte analyser bør veje tungere end *within trial* analyserne, da disse er forbundet med høj risiko for overestimerede behandlingsgevinster af sotatercept af nedenstående grunde (se 3.3.6 NT-proBNP):

- *Within trial* analyserne sammenligner to grupper, som allerede ved inklusion i studiet er forskellige, idet prostanoid/placebogruppen er i 3-stofsbehandling før studiet, mens sotaterceptgruppen kun er 2-stofsbehandling før studiet. Patienter, hvor det er blevet vurderet at være nødvendigt med 3-stofsbehandling, må formodes at have en dårligere prognose end patienter, hvor vurderingen har været, at en 2-stofsbehandling er tilstrækkelig.
- Desuden følger det af analysetilgangen, at ændringer fra baseline (fx i 6MWD og NT-proBNP) i prostanoid-gruppen er målt efter længere tids behandling med prostanoid i forhold til behandling med sotatercept (opstart af prostanoid ligger tidligere end baseline i STELLAR). Sandsynligheden for yderligere forbedringer i fx 6MWD mindskes måske efter, at den nye behandling har været i gang i en vis periode, hvilket kan give en kunstig fordel til sotatercept.



Derfor inkluderes *within trial* analyserne ikke i denne vurderingsrapport. *Within trial* analyserne af sotatercept vs. selexipag fra STELLAR er præsenteret i Medicinrådets oprindelige vurderingsrapport.

Som nævnt under komparator afrapporteres der resultater for ITT-populationerne, som består af enten monoterapi, 2-stofsbaggrundsbehandling eller 3-stofsbaggrundsbehandling, og derfor er sotatercept, placebo og selexipag alle i tillæg til baggrundsbehandling, selvom det ikke nævnes ved hver enkelt sammenligning nedenfor.

3.3.2 Oversigt over effektestimater

Virksomheden har inkluderet nedenstående effektestimater i sin ansøgning (Tabel 10) Resultaterne her i afsnit 3.3.2 og de følgende afsnit er for den fulde population i STELLAR, ZENITH og HYPERION, medmindre andet er angivet. Ansøger inkluderede også signifikante effektresultater for MCI og French Risk Score i sotatercepts favør, som Medicinrådet har valgt at udelade i denne rapport.

Tabel 10. Effektestimater for sotatercept (+BGT) sammenlignet med placebo (+BGT)

Effekt mål (opfølgningstid)	STELLAR ^a	ZENITH ^a	HYPERION ^a
Forskel i ændring fra baseline i 6MWD (24 uger)	HL lokationsskift: 40,8 meter (95 % CI: 27,5; 54,1)	HL lokationsskift: 63,0 meter (95 % CI: 23,2; 102,7)	21,4 meter (95 % CI: 4,65; 38,24)
Forskel i andel af deltagerne der opnår forbedringer i WHO FC (24 uger)	Sotatercept: 29,4 (95% CI: 22,6; 37,1) ^b Placebo: 13,8 (95% CI: 8,9; 20,2) ^b	27,4 %-point (95 % CI: 12,9; 41,0)	15,6 %-point (95 % CI: 4,7; 26,3).
Forskel i tid til klinisk forværring eller død (18 måneder)	Hazard ratio: 0,16 (95 % CI: 0,08; 0,35)	Hazard ratio: 0,24 (95 % CI: 0,13; 0,43)	Hazard ratio: 0,24 (95 % CI: 0,14; 0,41)
Forskel i tid til død (96 uger for sotatercept og 46 uger for placebo)	Hazard ratio: ■■■ eller ■■■ (95 % CI: ■■■) ^c	Hazard ratio: 0,42 (95 % CI: 0,17; 1,07)	Hazard ratio: 0,94 (95 % CI: 0,31; 2,81)
Forskel i ændring fra baseline i NT-proBNP (24 uger)	HL lokationsskift: -441,6 pg/mL (95 % CI: -573,5; -309,6)	HL lokationsskift: -2339,1 (95 % CI: -3378,7; -1299,4)	HL lokationsskift: -308,6 (95 % CI: -434,8; -182,4)
Forskel i ændring fra baseline i lungekarmodstand, pVR (24 uger)	HL lokationsskift: -234,6 dyn*sec*cm ⁻⁵ (95 % CI: -288,4; -180,8)	HL lokationsskift: -339,6 dyn*sec*cm ⁻⁵	Ikke rapporteret



Effekt mål (opfølgningstid)	STELLAR ^a	ZENITH ^a	HYPERION ^a
--------------------------------	----------------------	---------------------	-----------------------

(95% CI: -511,1; -168,1)

^a Negative værdier for HL lokationsskift og værdier under 1 for ratioer er resultater i sotatercepts favør. Ved HL lokationsskift er det baseret på medianen af alle parvise differencerne mellem hver enkelt måling i sotatercept-arm versus placebo-arm. Ændringer indenfor hver gruppe ses under gennemgangen af de enkelte effektmål.

^b Ansøger har kun rapporteret ændringer indenfor hver gruppe

^c Afhænger af hvilken metode, der anvendes (se afsnit 3.3.4)

Forkortelser: 6 MWD = 6-minutters gangdistance; WHO FC= World Health Organization Function Class; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

Tabel 11. Effektestimater for sotatercept sammenlignet med selexipag baseret på Buchers analyser

Effekt mål	STELLAR vs. TRACE	STELLAR vs. GRIPHON	ZENITH vs. TRACE	ZENITH vs. GRIPHON
Forskel i ændring fra baseline i 6MWD	■	■	NA	■
Forskel i ændring fra baseline NT-proBNP	■	■	NA	■
Hazard ratio for kliniske hændelser relateret til progression og forværring af sygdom	NA	■ ^a	NA	NA
Odds ratio for forbedring i WHO FC	■	■	■	■

^a Negative værdier for HL lokationsskift og værdier under 1 for ratioer er resultater i sotatercepts favør.

Forkortelser: 6 MWD = 6-minutters gangdistance; SD = standard deviation; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; WHO FC= WHO funktionsklasse

3.3.3 Tid til klinisk forværring eller død

3.3.3.1 Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene

Effekt målet "tiden til klinisk forværring eller død" (TTCW) er et komposit mål defineret ved tid til den første af begivenhederne i Tabel 12.

Tabel 12. Definition af klinisk forværring eller død i ZENITH, STELLAR og HYPERION

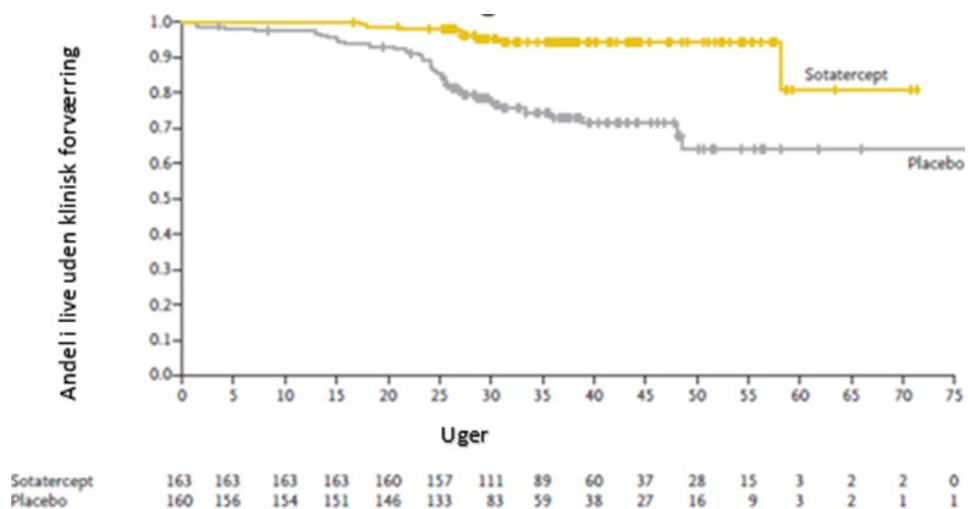
Effekt mål	ZENITH	STELLAR	HYPERION
Død (alle årsager)	Indgår	Indgår	Indgår
Behov for lungetransplantation	Indgår	Indgår	Indgår



Effekt mål	ZENITH	STELLAR	HYPERION
PAH-relateret hospitalisering \geq 24 timer	Indgår	Indgår	Indgår
Atrial septostomi	Indgår ikke	Indgår	Indgår
Forværring i 6-minutters gangdistance	Indgår ikke	Indgår	Indgår
Forværring i WHO funktionel klasse	Indgår ikke	Indgår	Indgår ikke
Kritisk behov for eskalering af behandling eller \geq 10% opjustering af dosis for prostacyclin	Indgår ikke	Indgår	Indgår ikke

STELLAR

Sotatercept (+BGT) mindskede risikoen for TTCW (Figur 7) og hazard ratioen var 0,16 (95% CI: 0,08; 0,35) sammenlignet med placebo (+BGT). I begge arme blev hovedparten af TTCW udgjort af forværring af PAH og kritisk behov for eskalering af behandling eller \geq 10 % opjustering af dosis for prostacyclin (Tabel 13)



Figur 7. Tid til klinisk forværring eller død sotatercept (+BGT) sammenlignet med placebo (+BGT) i STELLAR



Tabel 13. Andel med klinisk forværring eller død

	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=160)
	no. (%)	
Total no. of patients who died or had ≥ 1 clinical worsening event	9 (5.5)	42 (26.2)
Assessment of first occurrence of either death or nonfatal clinical worsening event		
Death as first event	2 (1.2)	6 (3.8)
Worsening-related listing for lung or heart–lung transplantation	1 (0.6)	1 (0.6)
Initiation of rescue therapy or increase in dose of infusion prostacyclin by $\geq 10\%$	2 (1.2)	17 (10.6)
Atrial septostomy	0	0
Pulmonary arterial hypertension–related hospitalization for ≥ 24 hr	0	7 (4.4)
Worsening of pulmonary arterial hypertension	4 (2.5)	15 (9.4)

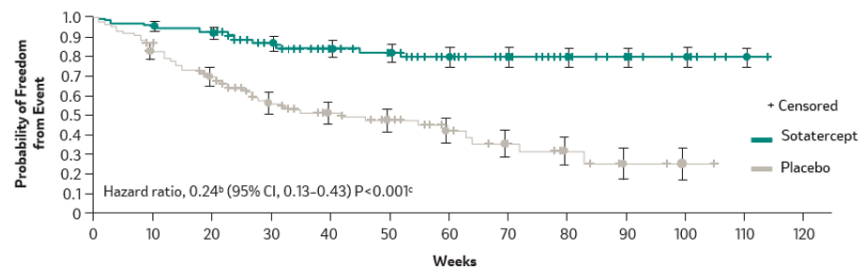
ZENITH

Analysen var baseret på den første hændelse, der indtraf hos hver patient før data-cutoff-datoen (26. juli 2024). Alle dødsfald, der indtraf før cutoff-datoen, blev inkluderet, uanset om de fandt sted under eller efter deltagelse i ZENITH-studiet, med undtagelse af dødsfald, der indtraf efter lungetransplantation eller efter overgang til SOTERIA-studiet.

I Figur 8 ses Kaplan-Meier estimater for tid til klinisk forværring eller død i ZENITH. I sotatercept-armen havde 17,4 % en forværring/død (8,1 % dødsfald, 1,2 % lungetransplantationer og 9,3 % PAH-indlæggelser med en varighed på ≥ 24 timer). I placeboarmen havde 54,7 % en forværring/død (15,1 % dødsfald, 7,0 % lungetransplantationer og 50,0 % PAH-indlæggelser med en varighed på ≥ 24 timer).

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
Sotatercept	86	82	79	61	51	40	28	21	13	9	5	1	0
Placebo	86	74	59	38	28	23	15	10	5	2	1	0	0

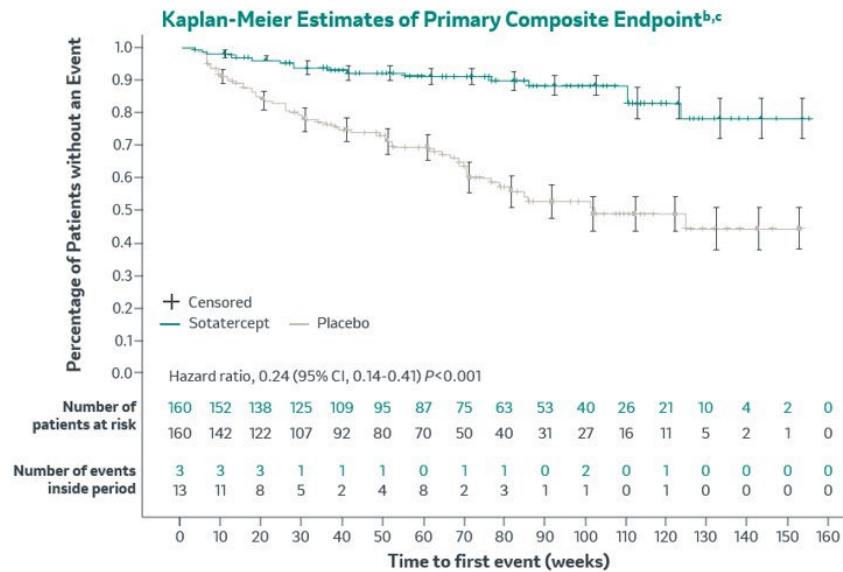
Number of events inside period

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

Figur 8. Tid til klinisk forværring eller død for sotatercept (+BGT) og placebo (+BGT) i ZENITH

HYPERION

I Figur 9 ses Kaplan-Meier estimater for tid til klinisk forværring eller død i HYPERION.



Figur 9. Tid til klinisk forværring eller død i HYPERION

3.3.3.2 Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT

I Tabel 14 ses sammenligning af selexipag (+BGT) med placebo (+BGT), og i Tabel 15 ses sammenligningen af sotatercept (+BGT) og selexipag(+BGT).

Tabel 14. Hazard ratioer for selexipag (+BGT) sammenlignet med placebo (+BGT)

	GRIPHON	TRACE	TRITON
Hazard ratio	0,60 (95 % CI: 0,46 – 0,78)	Ingen dødsfald	0,59 (95% CI: 0,32 – 1,09)

Tabel 15. Hazard ratioer for sotatercept (+BGT) sammenlignet med selexipag (+BGT) baseret på Buchers analyser

	STELLAR	ZENITH
GRIPHON	■ ^a	Ikke udført pga. heterogenitet mellem studiepopulationerne

^a Værdier under 1 er i sotatercepts favør

3.3.3.3 Uspecificeret prostanoid-behandling +BGT sammenlignet med placebo + BGT

Cochrane-reviewet fra 2019 rapporterede en forskel i klinisk forværring til fordel for prostanoider overfor placebo (OR 0,67; 95 % CI: 0,48; 0,92; P = 0,001; 12 studier, 2238 deltagere). Definitionen af klinisk forværring varierede på tværs af studierne, men dette påvirkede ikke heterogeniteten af resultaterne.

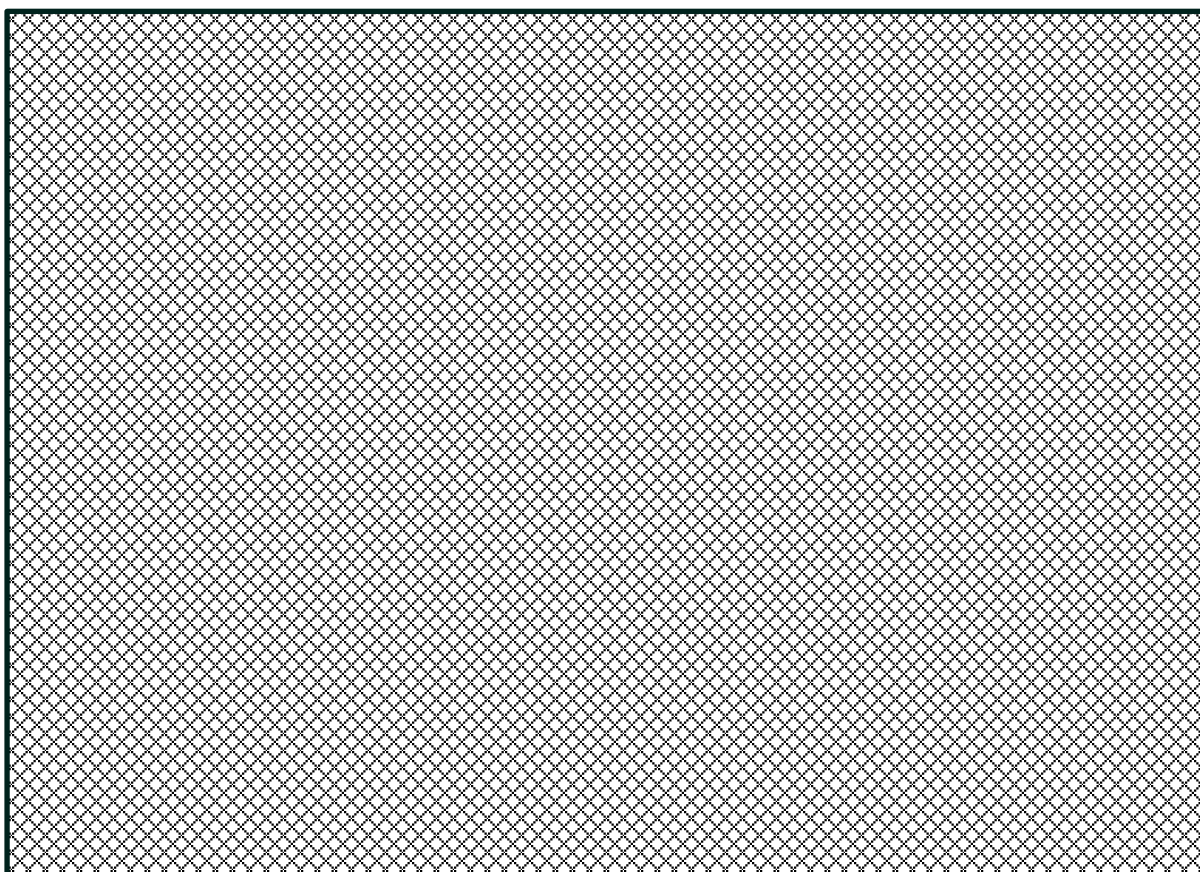


Medicinerådets vurdering af tid til klinisk forværring eller død

Sammenlignet med placebo tyder resultaterne på, at sotatercept kan forlænge tiden til klinisk forværring hos patienter med PAH. Estimerne kan dog være påvirket af afblinding, idet flere af bivirkningerne (forøget hæmoglobin, telangiectasi (karsprængninger) og næseblødning) kan afsløre sotatercept-behandlingen for det

kliniske personale og evt. patienter. Afblinding forventes typisk at resultere i overestimerede behandlingsgevinster [15]. Resultaterne fra de indirekte sammenligninger indikerer, at sotatercept synes mere effektiv end selexipag, mens det ikke er muligt at vurdere, om sotatercept er mere effektivt end parenterale prostanoider.

3.3.4 Overlevelse



3.3.4.1 Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene

STELLAR

Der var ■ dødsfald i sotatercept-armen (■ person-ugers opfølgning) og ■ dødsfald i placebo-armen (■ person-ugers opfølgning afhængig af censureringsvalg) i kombineret data fra STELLAR og SOTERIA. Der blev anvendt en *Rank Preserving*



Figur 10.



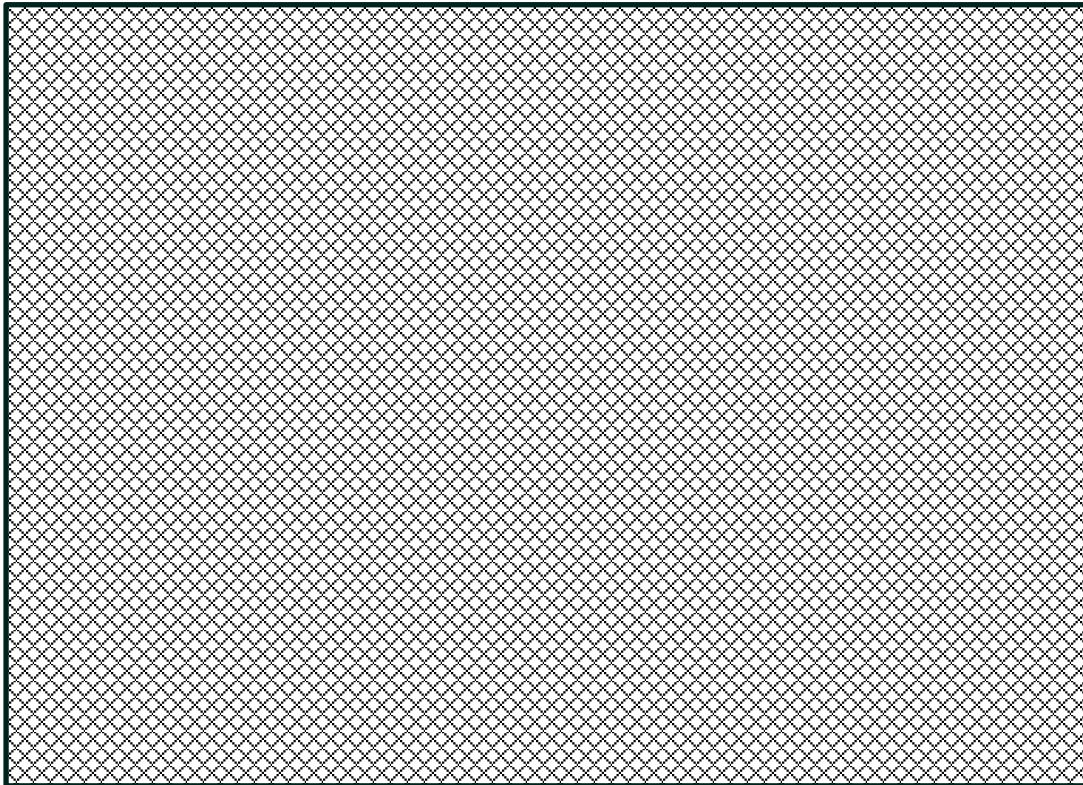
Structural Failure Time (RPSFT) model, hvor der blev justeret for overkrydsning til sotatercept-behandling i placebogruppen i SOTERIA. I RPSFT-modellen uden re-censurering blev der estimeret en hazard ratio på [redacted] 95 % CI [redacted]), mens der i RPFST-modellen med re-censurering blev estimeret en hazard ratio på [redacted] (95% CI: [redacted]).

Figur



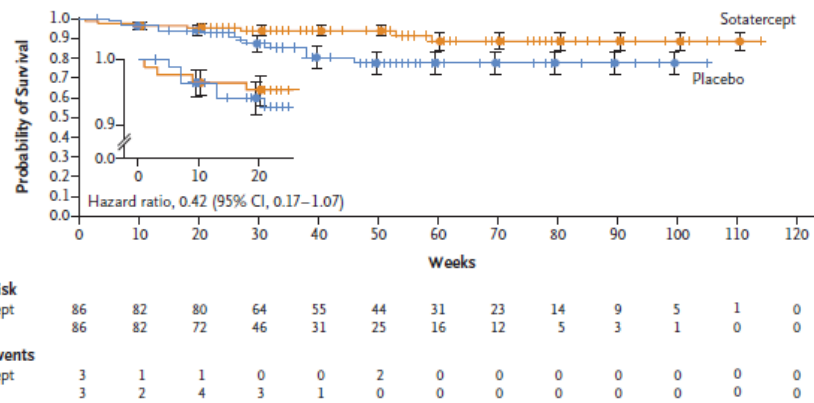
ZENITH

Analysen var baseret på den første dødsfald, der indtraf hos hver patient før data-cutoff-datoen (26. juli 2024). Alle dødsfald, der indtraf før cutoff-datoen, blev inkluderet, uanset om de fandt sted under eller efter deltagelse i ZENITH-studiet, med undtagelse af dødsfald, der indtraf efter lungetransplantation eller efter overgang til



SOTERIA-studiet.

I sotatercept-armen døde 7 patienter (8,1 %) og i placebo-armen døde 13 patienter (15,1 %). Kaplan-Meier kurver ses i Figur 12.



Figur 12. Kaplan-Meier kurver fra ZENITH (ITT-population)

HYPERION

Der var 7 dødsfald i sotatercept-armen og 6 dødsfald i placebo-armen (Tabel 16).

Tabel 16. Mortalitet i HYPERION

	Sotatercept (N=160)	Placebo (N=160)
Number of Deaths ^a (%)	7 (4.4)	6 (3.8)
Number Censored (%)	153 (95.6)	154 (96.3)
At date last known alive	9 (5.6)	4 (2.5)
At date of study completion or discontinuation from study	144 (90.0)	150 (93.8)
Kaplan-Meier Estimates (months) ^b		
5 th percentile (95% CI)	19.4 (6.3, 27.9)	15.7 (8.0, 28.1)
10 th percentile (95% CI)	27.9 (17.4, NR)	28.1 (15.5, NR)
Person-months	2595.8	2118.5
Event Rate / 100 Person-months	0.3	0.3
Comparison vs placebo		
Hazard Ratio (95% CI) ^c	0.94 (0.31, 2.81)	

3.3.4.2 Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT

I Tabel 17 ses sammenligning af selexipag med placebo, og i Tabel 18 ses sammenligning af sotatercept og selexipag.

Tabel 17. Selexipag (+BGT) sammenlignet med placebo (+BGT)

	GRIPHON	TRACE	TRITON
Hazard ratio	0,97 (95% CI: 0,74; 1,28) ^a	Ingen dødsfald	0,23 (95 % CI: 0,05; 1,04) ^a

^a Værdier under 1 er i selexipags favør.



Tabel 18. Hazard ratioer for sotatercept (+BGT) sammenlignet med selexipag (+BGT) baseret på Buchers analyser

	STELLAR	ZENITH
GRIPHON	■ ^a	■ ^a

^a Værdier under 1 er i sotatercepts favør

3.3.4.3 Uspecificeret prostanoid-behandling +BGT sammenlignet med placebo + BGT

Cochrane-reviewet fra 2019 rapporterede en odds ratio for mortalitet på 0,29 (95% CI: 0,12 ; 0,69) for intravenøse prostanoider og 0,82 (95% CI: 0,48 ; 1,40) for ikke-intravenøse prostanoider, sammenlignet med placebo.

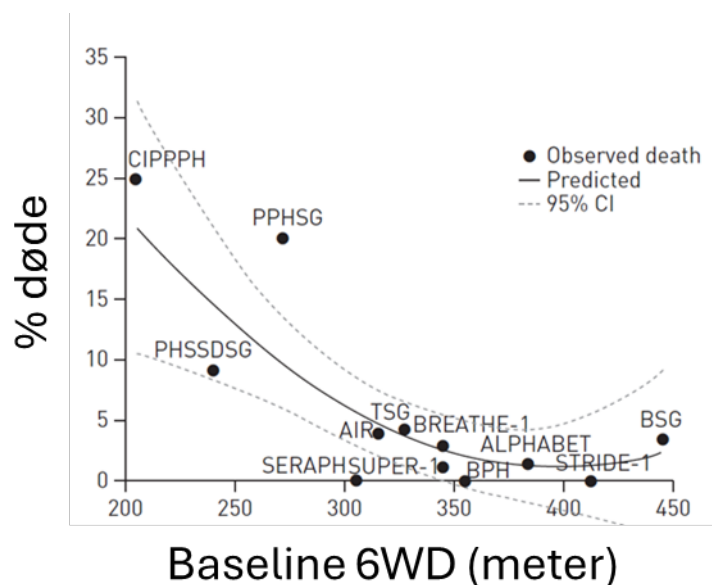
Medicinerådets vurdering af overlevelse

Sotatercept kan formentlig forlænge overlevelsen hos patienter med længerevarende PAH sammenlignet med placebo. Resultaterne indikerer, at sotatercept synes mere effektiv end selexipag, mens det ikke er muligt at vurdere, om sotatercept er mere effektivt end parenterale prostanoider.

3.3.5 6MWD (6-minutters gangdistance) ved uge 24

6MWD er antallet af meter, patienten kan gå på 6 minutter. Det er målt af klinisk personale.

Der er en sammenhæng mellem 6MWD og mortalitet (Figur 13) [16], men den prognostiske værdi af 6MWD er omdiskuteret, bl.a. pga. en potentiel *ceiling effect*. Den mindste klinisk relevante forskel er estimeret at være 33 meter hos patienter med PAH [17].



Figur 13. Sammenhængen mellem andelen, der døde i løbet af opfølgingsperioden, og 6-minuttersgangdistance (6MWD) ved baseline



3.3.5.1 Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene

Resultater for sotatercept vs. placebo ses i Tabel 19.

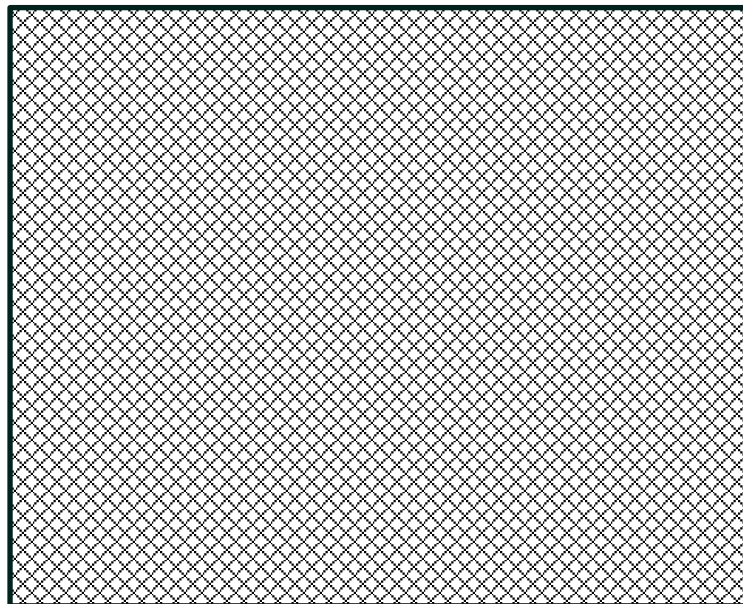
Tabel 19. Resultater for 6-minutters gangdistance (6MWD) for sotatercept (+BGT) sammenlignet med placebo (+BGT)

Studie	STELLAR	ZENITH	HYPERION
Baseline 6MWD (meter)	Placebo: 398,5 Sotatercept: 407,0	Placebo: 270,7 Sotatercept: 270,3	Placebo: 352,3 Sotatercept: 357,6
Median ændring fra baseline til uge 24 (meter)	Placebo: 1,0 Sotatercept: 34,4	Placebo: -5,4 Sotatercept: 45,4	Placebo: 16,07 Sotatercept: 29,09
Forskel mellem grupper (HL-lokationsskift)	40,8 meter (95 % CI: 27,5; 50,2)	63,0 meter (95 % CI: 23,2; 102,7)	21,4 meter (95 % CI: 4,65; 38,24)

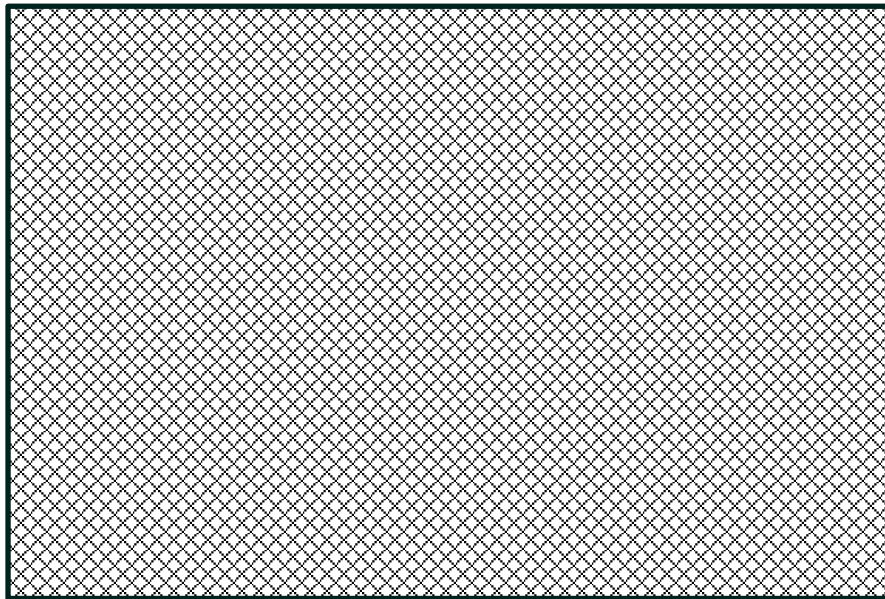
Andel med manglende måling

SOTERIA: udvikling indtil [redacted] efter baseline

Der er publiceret resultater (Figur 14) med ét års opfølgning i SOTERIA [18]. Baseline blev defineret som enten den sidste vurdering i moderstudiet (fx STELLAR) eller vurderingen ved besøg 1 i SOTERIA, afhængigt af parameteren og datatilgængeligheden. Ansøger har inkluderet resultater med [redacted] opfølgning i deres ansøgning Figur 15.



Figur 14. Ét års opfølgning: 6-minutters gangdistance (6MWD) i meter i SOTERIA for dem, der skiftet fra placebo til sotatercept ("placebo crossed"), og dem, der har fået sotatercept i både moderstudie og SOTERIA ("continued sotatercept").



Figur 15 [redacted] opfølgning: 6-minutters gangdistance (6MWD) i meter i SOTERIA for dem, der skiftet fra placebo til sotatercept ("placebo crossed"), og dem, der har fået sotatercept i både moderstudie og SOTERIA ("continued sotatercept").

3.3.5.2 Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT

Resultater for selexipag vs. placebo ses i Tabel 20, og resultater for sotatercept vs. placebo ses Tabel 21.

Tabel 20. Selexipag (+BGT) sammenlignet med placebo (+BGT)

	GRIPHON	TRACE	TRITON
Placebo, ændring fra baseline til uge 24	Median: -9	9,9 (95 % CI: -5,8; 25,5)	56,4 (95 % CI: 41,4; 71,3)
Selexipag, ændring fra baseline til uge 24	Median: 4	18,2 (95 % CI: 2,0; 34,5)	55,0 (95 % CI: 40,4; 69,5)
Forskel mellem selexipag og placebo	12,0 (99 % CI: 1; 24)	8,4 (95 % CI: -14,2; 31,0)	-1,4 (95 % CI: -19,4; 16,5)

Tabel 21. Forskelle i 6-minutter gangdistance estimeret ved Buchers analyser for sotatercept (+BGT) sammenlignet med selexipag (+BGT)

	STELLAR	ZENITH
GRIPHON	[redacted]	[redacted]
TRACE	[redacted]	Ikke udført pga. heterogenitet mellem studiepopulationerne.

Negative værdier er resultater i sotatercepts favør



3.3.5.3 Uspecificeret prostanoid-behandling + BGT sammenlignet med placebo

Et Cochrane review fra 2019 konkluderede, at intravenøs prostanoid-behandling forbedrede 6MWD sammenlignet med placebo (difference: 92,8 meter, 95% CI 59,0; 124,6).

Medicinerådets vurdering af 6MWD ved uge 24

Medicinerådet vurderer, at sotatercept (i tillæg til baggrundsbehandling) forbedrer 6MWD hos patienter med PAH sammenlignet med placebo (i tillæg til baggrundsbehandling). Forbedringen for patienter i sotatercept-behandling synes at kunne vare ved i mindst [redacted] ved vedvarende behandling

Resultaterne indikerer, at sotatercept synes mere effektiv end selexipag, mens det ikke er muligt at vurdere, om sotatercept er mere effektivt end parenterale prostanoider.

Resultater baseret på ZENITH kan være påvirket af, at patienter, der blev indlagt i mindst 24 timer på grund af forværring af PAH, overgik til open-label behandling i SOTERIA. Disse patienter udgør en større andel af placebo-armen end sotatercept-armen, men evt. retning på eventuel bias er uklar, da manglende værdier i uge 24 på grund af ikke-dødelig klinisk forværring blev tildelt en værdi på en enhed bedre end den værste observerede værdi.

Nye data fra SOTERIA med op til [redacted] opfølgning tyder på, at patienter, der fortsætter sotatercept efter uge 24, i gennemsnit opretholder de kliniske forbedringer, der er opnået i den initiale periode. Da der ikke foreligger et vedvarende placebo-komparatorforløb efter uge 24, er det ikke muligt robust at estimere en relativ langtidsbehandlingseffekt.

3.3.6 NT-proBNP

3.3.6.1 Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene

Resultater for sotatercept sammenlignet med placebo ses i Tabel 22.

Tabel 22. Sotatercept (+BGT) sammenlignet med placebo (+BGT)

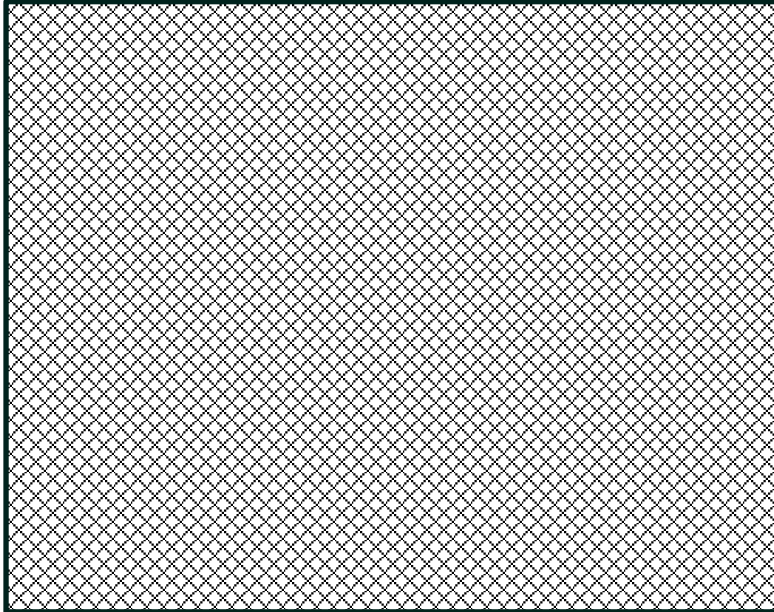
Studie	STELLAR	ZENITH	HYPERION
Baseline NT-proBNP (pg/ml)	Placebo: 1207,8 Sotatercept: 1037,5	Placebo: 2687,3 Sotatercept: 3603,1	Placebo: 788,1 Sotatercept: 1123,5
Median ændring fra baseline til uge 24 (pg/ml)	Placebo: +58,6 Sotatercept: -230,3	Placebo: 255,4 Sotatercept: -1233,0	Placebo: -10,3 Sotatercept: -199,3
Forskel mellem grupper (HL-lokationsskift)	-441,6 (95 % CI: -573,5; -309,6)	-2339,1 (95 % CI: -3378,7; -1299,4)	-308,6 (95 % CI: -434,8; -182,4)

Andelen med manglende måling var 15,0 % i placebo-armen og 9,2 % i sotatercept-armen

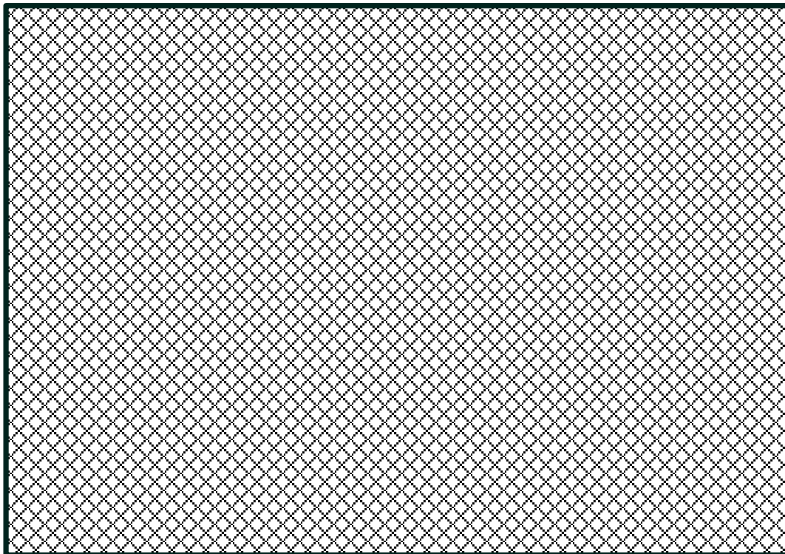


SOTERIA: udvikling indtil [redacted] efter baseline

Der er publiceret resultater (Figur 16) med ét års opfølgning i SOTERIA [18]. Baseline blev defineret som enten den sidste vurdering i moderstudiet (fx STELLAR) eller vurderingen ved besøg 1 i SOTERIA, afhængigt af parameteren og datatilgængeligheden. Ansøgningen har inkluderet resultater med [redacted] opfølgning i deres ansøgning (Figur 17).



Figur 16. Ét års opfølgning: NT-proBNP i SOTERIA for dem, der skiftet fra placebo til sotatercept ("placebo crossed"), og dem, der har fået sotatercept i både moderstudie og SOTERIA ("continued sotatercept").





Figur 17. [redacted] opfølgning: NT-proBNP i SOTERIA for dem, der skiftet fra placebo til sotatercept ("placebo crossed"), og dem, der har fået sotatercept i både moderstudie og SOTERIA ("continued sotatercept").

3.3.6.2 Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT

I Tabel 23 ses resultater for selexipag sammenlignet med placebo, og i

Tabel 24 ses resultater for sotatercept sammenlignet med selexipag. Resultater for NT-proBNP er ikke inkluderet i det tidligere omtalte Cochrane review.

Tabel 23. Selexipag sammenlignet med placebo

	GRIPHON	TRACE	TRITON
Placebo, ændring fra baseline til uge 24	Median: 18,0	0 %	-75 %
Selexipag, ændring fra baseline til uge 24	Median: - 34,5	- 10 %	-74 %
Forskel mellem selexipag og placebo	HL-lokationsskift: -123 pg/ml (95% CI: -175; -78)	Ratio af geometriske gennemsnit: 0,9 (95 % CI: 0,7; 1,2)	Ratio af geometriske gennemsnit: 1,03 (95% CI: 0,77; 1,37)

HL=Hodes-Lehmann. Negative værdier for HL-lokationsskift er resultater i selexipags favør og ratioer under 1 er resultater i selexipags favør

Tabel 24. Forskelle i NT-proBNP estimeret ved Buchers analyser for sotatercept sammenlignet med selexipag

	STELLAR	ZENITH
GRIPHON	[redacted] pg/mL [redacted]	[redacted] pg/mL [redacted]
TRACE	[redacted]	Ikke udført pga. heterogenitet mellem studiepopulationerne.

Negative værdier er resultater i sotatercepts favør. *Dette effektmål er ikke et standardmål for indirekte sammenligninger og mangler en klar statistisk og klinisk fortolkning

Medicinerådets vurdering af NT-proBNP

Medicinerådet vurderer, at sotatercept reducerer NT-proBNP hos patienter med PAH sammenlignet med placebo. Forbedringen for patienter i sotatercept-behandling synes at kunne være ved i mindst [redacted] ved vedvarende behandling. Resultaterne indikerer, at sotatercept synes mere effektiv end selexipag, mens det ikke er muligt at vurdere, om sotatercept er mere effektivt end parenterale prostanoider.



Resultater baseret på ZENITH kan være påvirket af, at patienter, der blev indlagt i mindst 24 timer på grund af forværring af PAH, overgik til open-label behandling i SOTERIA. Disse patienter udgør en større andel af placebo-armen end sotatercept-armen, men evt. retning på eventuel bias er uklar, da manglende værdier i uge 24 på grund af ikke-dødelig klinisk forværring blev tildelt en værdi på en enhed bedre end den værste observerede værdi.

Nye data fra SOTERIA med op til [redacted] opfølgning tyder på, at patienter, der fortsætter sotatercept efter uge 24, i gennemsnit opretholder de forbedringer, der er opnået i den initiale periode.

3.3.7 Forbedring i WHO FC

Alle forbedringer i WHO FC er inkluderet i effektmålet 'forbedring i WHO FC'.

3.3.7.1 Sotatercept + BGT sammenlignet med placebo + BGT

STELLAR

Forbedring i WHO FC fra baseline til uge 24 forekom hos 13,8 % i placebo-armen og 29,4 % i sotatercept-armen ($p < 0,001$ for forskel mellem armene). Andelen med manglende måling var 0,6 % i placebo-armen og 0 % i sotatercept-armen.

ZENITH

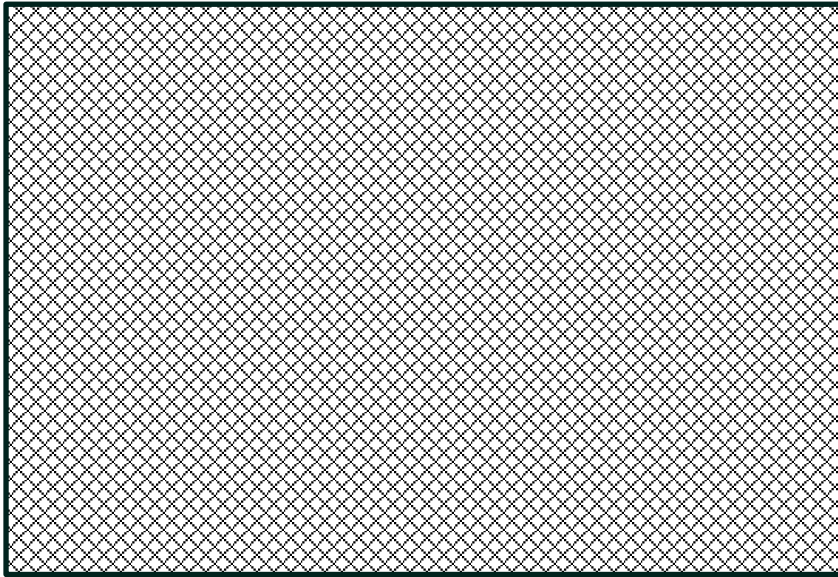
Forbedring i WHO FC fra baseline til uge 24 forekom hos 27,9 % i placebo-armen og 55,8 % i sotatercept-armen. Forskellen mellem armene var 27,4 %-point (95 % CI: 12,9; 41,0).

HYPERION

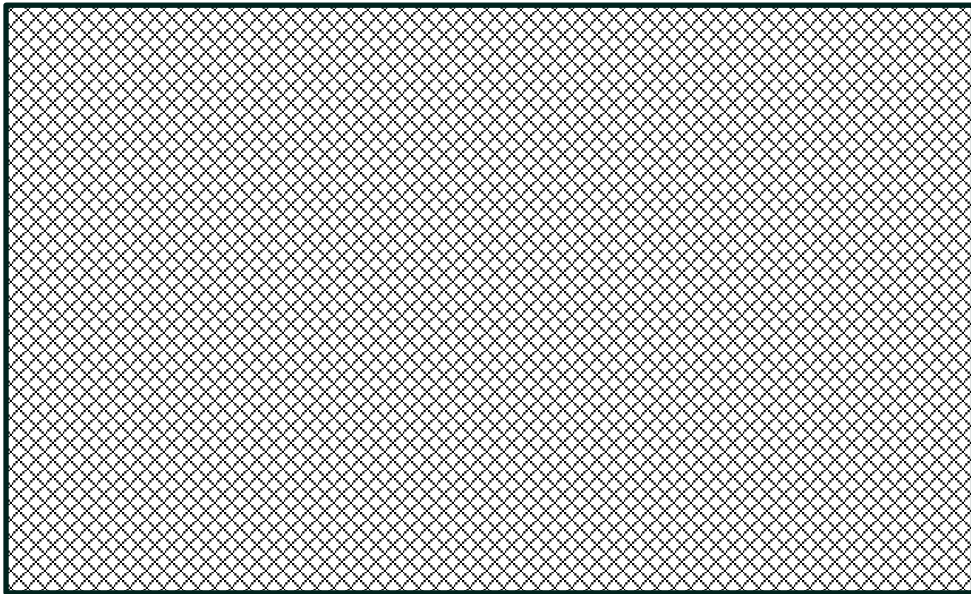
Forbedring i WHO FC fra baseline til uge 24 forekom hos 38,9 % i placebo-armen og 55,2 % i sotatercept-armen. Forskellen mellem armene var 15,6 %-point (95 % CI: 4,7; 26,3).

SOTERIA: udvikling indtil [redacted] efter baseline

Der er publiceret resultater (Figur 18) med ét års opfølgning i SOTERIA [18]. Baseline blev defineret som enten den sidste vurdering i moderstudiet (fx STELLAR) eller vurderingen ved besøg 1 i SOTERIA, afhængigt af parameteren og datatilgængeligheden. Ansøger har inkluderet resultater med [redacted] opfølgning i deres ansøgning (Figur 19).



Figur 18. Ét års opfølgning: WHO FC i SOTERIA for dem, der skiftet fra placebo til sotatercept ("placebo crossed"), og dem, der har fået sotatercept i både moderstudie og SOTERIA ("continued sotatercept").



Figur 19. Ét års opfølgning: WHO FC i SOTERIA for dem, der skiftet fra placebo til sotatercept ("placebo crossed"), og dem, der har fået sotatercept i både moderstudie og SOTERIA ("continued sotatercept").

3.3.7.2 Sotatercept + BGT sammenlignet med selexipag + BGT

I Tabel 25 ses resultater for selexipag sammenlignet med placebo, og i Tabel 26 ses resultater for sotatercept sammenlignet med selexipag. Det tidligere nævnte Cochrane review inkluderede ikke resultater for andre prostanoider end selexipag.



Tabel 25. Selexipag sammenlignet med placebo

	GRIPHON	TRACE	TRITON
Placebo, andel uden forværring fra baseline til uge 24/26	74,9 %	98,0 %	99,2 %
Selexipag, ændring fra baseline til uge 24/26	77,8 %	92,3 %	97,5 %
Odds ratio for selexipag sammenlignet med placebo	1,16 (95% CI: 0,81; 1,66)	NA	Odds ratio: 3,2 (95% CI: 0,3; 31,8)

Odds ratioer over 1 er resultater i selexipags favør

Tabel 26. Odds ratioer for forbedring estimeret med Buchers analyser af sotatercept sammenlignet med selexipag

	STELLAR	ZENITH
GRIPHON	■	■
TRACE	■	■
GRIPHON og TRACE puljet	■	■

Negative værdier er resultater i sotatercepts favør

Medicinerådets vurdering af WHO FC

Medicinerådet vurderer, at sotatercept forbedrer WHO FC hos patienter med PAH sammenlignet med placebo. Estimerne kan dog være påvirket af risikoen for afblinding. Der er ikke vist en klar effekt af selexipag på WHO FC.

Resultater baseret på ZENITH kan være påvirket af, at patienter, der blev indlagt i mindst 24 timer på grund af forværring af PAH, overgik til open-label behandling i SOTERIA. Disse patienter udgør en større andel af placebo-armen end sotatercept-armen, men evt. retning på eventuel bias er uklar, da manglende værdier i uge 24 på grund af ikke-dødelig klinisk forværring blev tildelt en værdi på en enhed bedre end den værste observerede værdi.

Nye data fra SOTERIA med op til ■ opfølgning tyder på, at patienter, der fortsætter sotatercept efter uge 24, opretholder de forbedringer, der er opnået i den initiale periode.

3.3.8 Lungekarmodstand (PVR)

Pulmonal vaskulær modstand (PVR) blev målt ved højresidig hjertekateterisation og beregnet som forskellen mellem middel pulmonalt arteriestryk og pulmonalt kiletryk divideret med minutvolumen. PVR blev udtrykt i Wood-enheder (WU).



3.3.8.1 Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene

STELLAR

Fra baseline til uge 24 steg den mediane PVR med 32,8 dyn*sec*cm⁻⁵ i placebo-armen, mens PVR faldt med 165,1 dyn*sec*cm⁻⁵ i sotatercept-armen, og HL-lokationsskiftet var -234,6 (95% CI: -288,4; -180,8). Andelen med manglende måling var 11,9% i placebo-armen og 5,5% i sotatercept-armen.

ZENITH

Fra baseline til uge 24 steg den mediane PVR med 46,6 dyn*sec*cm⁻⁵ i placebo-armen, mens PVR faldt med 156,6 dyn*sec*cm⁻⁵ i sotatercept-armen, og HL-lokationsskiftet var -339,6,6 (95% CI: -511,1; -168,1). Andelen med manglende måling var XX % i placebo-armen og XX % i sotatercept-armen.

HYPERION

PVR er ikke rapporteret i HYPERION.

3.3.8.2 Selexipag + BGT sammenlignet med placebo + BGT

I TRITON var ratioen af geometriske gennemsnit på 0,96 (95% CI: 0,86; 1,07) for selexipag sammenlignet med placebo. Der er ikke rapporteret resultater for PVR i GRIPHON eller TRACE, og derfor er der ikke udført Buchers analyser for dette effektmål.

3.3.8.3 Uspecificeret prostanoid-behandling sammenlignet med placebo

I Cochrane-reviewet var der en gavnlige effekt (difference) på 2,81 Wood units, svarende til 224,8 dyn*sec*cm⁻⁵ (95% CI: -3,80; -1,82) for uspecificeret prostanoid-behandling sammenlignet med placebo.

Medicinerådets vurdering af PVR

Sotatercept kan mindske PVR hos patienter med PAH sammenlignet med placebo, hvorimod der er ikke vist en effekt af selexipag på PVR sammenlignet med placebo.

Resultater baseret på ZENITH kan være påvirket af, at patienter, der blev indlagt i mindst 24 timer på grund af forværring af PAH, overgik til open-label behandling i SOTERIA. Disse patienter udgør en større andel af placebo-armen end sotatercept-armen, men evt. retning på eventuel bias er uklar, da manglende værdier i uge 24 på grund af ikke-dødelig klinisk forværring er tildelt en værdi på en enhed bedre end den værste observerede værdi.

3.4 Sammenligning af sikkerhed

3.4.1.1 Sotatercept

De hyppigst forekommende uønskede hændelser af speciel interesse var blødninger (primært ikke- alvorlige næseblødninger eller blødning fra tandkød), telangiectasi, trombocytopeni, øget hæmoglobin og øget blodtryk. Disse uønskede hændelser og



svimmelhed forekom oftere i sotatercept-armene end i placebo-armene i de kliniske studier. Hverken trombocytopeni eller øget hæmoglobin ledte til behandlingsophør. I STELLAR forekom alvorlige uønskede hændelser hos 22,5 % i placebo-armen og 14,1 % i sotatercept-armen. I STELLAR var der flere alvorlige blødninger i sotatercept-armen (4,3 %) end i placebo-armen (1,3 %), og én af de alvorlige blødninger i sotatercept-armen var fatal (hjerneblødning). Få patienter fik dosis-reduktion eller ophørte med behandlingen. Den længerevarende sikkerhedsprofil er i overensstemmelse med observationerne i STELLAR. Dosisjusteringer som følge af stigning i hæmoglobin eller fald i trombocytaltal kan være nødvendige.

3.4.1.2 Prostanoider

I Cochrane-reviewet fra 2019 blev der rapporteret om øget forekomst af følgende uønskede hændelser: vasodilation (OR 5,03, 95% CI 3,84 ; 6,58), hovedpine (OR 3,16, 95% CI 2,62 ; 3,80), kæbesmerter (OR 5,25, 95% CI 3,96 ; 6,98), diarre (OR 2,81, 95% CI 2,29 ; 3,46), kvalme/opkast (OR 2,39, 95% CI 1,98 ; 2,88), muskelsmerter (OR 2,75, 95% CI 1,65 ; 4,58), hændelser i de øvre luftveje (OR 1,61, 95% CI 1,22 ; 2,13), ekstremitetssmerter (OR 3,36, 95% CI 2,32 ; 4,85), og reaktioner ved infusionsstedet (OR 14,41, 95% CI 9,16 ; 22,66). I studier af intravenøse prostanoider var der en forekomst på 12%-25% af non-fatale hændelser såsom sepsis, blødning, pneumothorax og lungeembolisme.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Der er forskelle i sikkerhedsprofilerne mellem sotatercept og prostanoider, og der er forskel på i.v. og orale prostanoiders sikkerhedsprofil. Sotatercept har nogle alvorlige bivirkninger, men sikkerhedsprofilen synes overordnet bedre end sikkerhedsprofilen for i.v. prostanoider, idet der færre bivirkninger. Det er mere uklart, om sotatercepts sikkerhedsprofil er bedre end selexipags.

3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

- En del af effektmålene er baseret på kun 24 ugers opfølgning, men data fra SOTERIA med op til [redacted] opfølgning tyder på, at patienter, der fortsætter sotatercept efter uge 24, opretholder de kliniske forbedringer, der er opnået i den initiale periode.
- Det er usikkert, om eventuel afblinding kan have resulteret i overestimering af effektestimater, fx for funktionsklasse, som indgår i den sundhedsøkonomiske models 4-risiko-stratificeringer.
- Der er usikkerhed om størrelsesordenen af eventuel overlevelsesgevinst ved sotatercept sammenlignet med placebo: Der var få dødsfald og ingen tilknyttede effektestimater i STELLAR og HYPERION, mens hazard ratioen for mortalitet var (afhængig af metode) [redacted] (95 % CI [redacted]) eller [redacted] (95% CI: [redacted]) i SOTERIA og 0,42 (95 % CI: 0,17; 1,07) i ZENITH.
- De tilgængelige analyser indikerer bedre effekt af sotatercept end selexipag, men det usikre indirekte datagrundlag betyder, at størrelsesordenen af effektforskellen er usikker.



- Det er usikkert, om der er effektforskelle mellem i.v. eller s.c. prostanoid-behandling og sotatercept.
- Sotatercept og komparator kan have forskellig effekt på behovet for fremtidig behandlingseskalering, nedtrapning eller ophør med baggrundsbehandling. Der er begrænsede data vedr. dette, og særligt er der usikkerhed for behandlingsbehovet flere år ud i fremtiden.
- Samlet set er det tilgængelige datagrundlag betydeligt bedre egnet til at belyse effektforskelle (og omkostningseffektivitet) mellem sotatercept og placebo end mellem sotatercept og prostanoid-behandling.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

I de to cost-utility analyser fremskrives patientbevægelser over tid, hvor patienter kan overgå mellem gensidigt udelukkende helbredstilstande i en Markov model. Fremskrivningen af overlevelse baseres på parametriske ekstrapoleringer af observerede overlevelseshdata, mens fremskrivningen af øvrige stadier modelleres ved hjælp af transitionssandsynligheder.

4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med intervention og komparatorer er det nødvendigt at fremskrive de observerede overlevelseshdata, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Overlevelse

Ansøger anvender Kaplan-Meier (KM) overlevelseshkurver fordelt på de fire risikostrata for PAH-patienter uden komorbiditeter fra Rosenkranz et al. 2023 [6] til at estimere stadiespecifikke overlevelseshrater. Rosenkranz et al. 2023 er baseret på data fra COMPERA-registeret, som er et af de største PAH multicenter registre i verden. Ansøger angiver, at overlevelsen i Rosenkranz et al.-studiet er sammenlignelig med overlevelsen i STELLAR og ZENITH populationerne.

Ansøger vurderer på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at der er proportionale hazards (PH) (se Bilag D) på tværs af de fire risikostrata. Ansøger fremskriver derfor overlevelseshdata med en samlet model for alle fire risikostrata med syv standardparametriske ekstrapolationsmodeller, se Figur 20.

Den øverst beliggende kurve repræsenterer lav-risiko-gruppen, efterfulgt af intermediær-lav- og intermediær-høj-risiko-grupperne, mens den nederst beliggende kurve repræsenterer høj-risiko-gruppen.

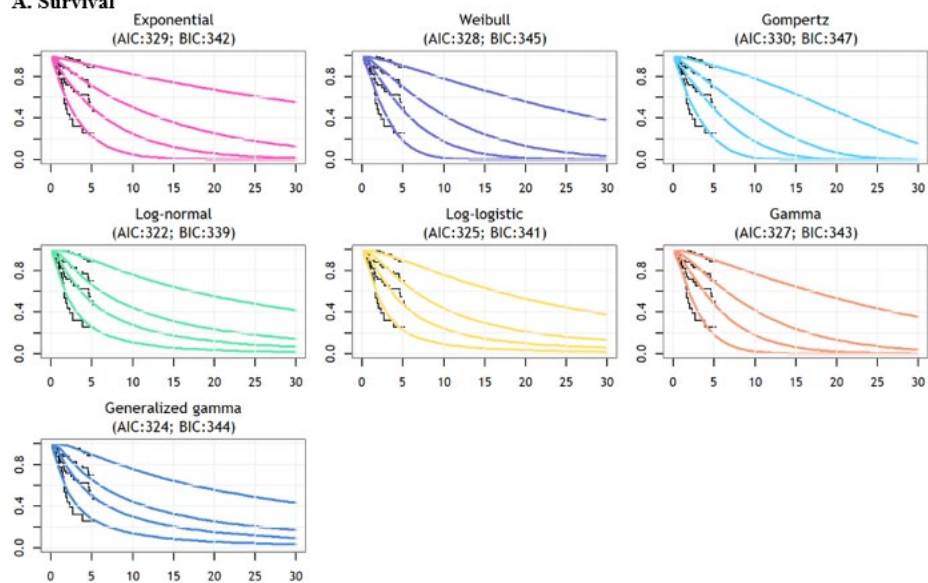


Figur 20 Baseret på kliniske ekspertudtalelser og visuelt fit, har ansøger valgt at fremskrive overlevelseshdata med en Gompertz fordeling, mens ansøger også vurderer, at Weibull fordelingen er relevant. Statistisk fit er tillagt mindre vægt ved valg af fordeling.

I en følsomhedsanalyse anvender ansøger KM-kurver fra Boucly et al. (2022) [4], som er baseret på PAH-population uden stratificering efter komorbiditet.

Ansøger justerer dødeligheden i modellen ift. den alder- og kønsmatchedede generelle befolkningsdødelighed i Danmark jf. Medicinrådets metodevejledning.

A. Survival



Den øverst beliggende kurve repræsenterer lav-risiko-gruppen, efterfulgt af intermediær-lav- og intermediær-høj-risiko-grupperne, mens den nederst beliggende kurve repræsenterer høj-risiko-gruppen.

Figur 20 Ansøgers analyse: Observeret og modelleret overlevelse fordelt på de fire risikostrata baseret på Rosenkranz et al. (2023).

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for overlevelse

COMPERA-baseret risikostratificering er veldokumenteret som et prognostisk redskab i PAH, idet både enkeltmålinger af risikostratum og ændringer over tid er tydeligt associeret med mortalitet. Der foreligger imidlertid ikke dokumentation for, at ændringer i risikostrata kan anvendes som et valideret surrogatmål for mortalitet. Eventuelle antagelser om overlevelse baseret på risikoforbedring er derfor behæftet med væsentlig usikkerhed. Derudover er ekstrapoleringen af overlevelseshdata er også usikker.



Medicinerådet bemærker, at der er en sammenhæng mellem behandlingseffekt og omkostninger, hvor en højere overlevelse i sotatercept-armen følges af en længere behandlingsvarighed med sotatercept.

Medicinerådet vurderer, at sygdomsbyrden for patienter uden komorbiditeter i COMPERA-registret er sammenlignelig med sygdomsbyrden for relevante patienter fra STELLAR-studiet. Derfor anvender Medicinerådet ansøgers valg af fremskrivning, og præsenterer ikke følsomhedsanalyser hvor valget af ekstrapoleringskurve ændres, da dette har minimal betydning for det samlede resultat af de to cost-utility analyser.

I dansk klinisk praksis vil der dog være patienter med komorbiditet, og hvis disse patienter behandles med sotatercept overestimeres overlevelsen potentielt i studierne. Dog i dansk klinisk praksis er typen og sværhedsgrad af komorbiditet afgørende for vurderingen af, om en patient er egnet til behandling med sotatercept. Samlet set vurderer Medicinerådet, at ansøgers tilgang indebærer en usikkerhed, idet overlevelsen for el del af patienter med komorbiditeter potentielt overvurderes.

For at belyse robustheden af analysens resultat foretager Medicinerådet en følsomhedsanalyse med ekstrapolerede overlevelsesdata fra Boucly et al. som også inkluderer patienter med komorbiditet. Det bemærkes dog, at antagelsen om PH i Boucly et al. ikke er fuldt opfyldt.

4.2 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

Bevægelserne mellem de fire helbredsstadier opdelt på risikostrata er baseret på data fra STELLAR- og ZENITH- studierne, hvor antallet af patienter fra de to studier er sammenlagt inden for de enkelte risikostrata.

Der skelnes mellem kortsigtede sandsynligheder (til og med uge 24) og langsigtede sandsynligheder (efter uge 24). For de langsigtede transitionssandsynligheder anvendes data fra perioden uge 12 til 24.

De anvendte transitionssandsynligheder for sotatercept + 3-stofsbehandling og 3-stofsbehandling alene fremgår af Tabel 27. Transitionssandsynlighederne separat for STELLAR- og ZENITH-studierne fremgår af Tabel 63 og Tabel 64 i Bilag E

Tabel 27. Transitionssandsynligheder ved sammenligning af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene

Transition*	Sotatercept + 3-stofsbehandling				3-stofsbehandling alene			
	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko
Fra lav risiko til								
Uge 0 til 3	93,5%	6,5%	0,0%	0,0%	93,0%	7,0%	0,0%	0,0%
Uge 3 til 12	91,1%	8,9%	0,0%	0,0%	77,5%	22,5%	0,0%	0,0%
Uge 12 til 24	95,0%	5,0%	0,0%	0,0%	87,8%	9,8%	2,4%	0,0%
Uge 24+	95,0%	5,0%	0,0%	0,0%	87,8%	9,8%	2,4%	0,0%



Transition*	Sotatercept + 3-stofsbehandling				3-stofsbehandling alene			
	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko
Fra intermediær-lav risiko til								
Uge 0 til 3	19,7%	75,8%	4,5%	0,0%	7,9%	77,8%	14,3%	0,0%
Uge 3 til 12	35,8%	59,7%	4,5%	0,0%	13,3%	76,7%	10,0%	0,0%
Uge 12 til 24	28,0%	64,0%	8,0%	0,0%	13,0%	68,1%	15,9%	2,9%
Uge 24+	28,0%	64,0%	8,0%	0,0%	13,0%	68,1%	15,9%	2,9%
Fra intermediær-høj risiko til								
Uge 0 til 3	2,0%	29,3%	66,7%	2,0%	0,0%	9,5%	83,8%	6,7%
Uge 3 til 12	8,5%	39,4%	52,1%	0,0%	0,0%	17,6%	70,3%	12,1%
Uge 12 til 24	0,0%	43,2%	51,4%	5,4%	1,5%	12,1%	72,7%	13,6%
Uge 24+	0,0%	43,2%	51,4%	5,4%	1,5%	12,1%	72,7%	13,6%
Fra høj risiko til								
Uge 0 til 3	0,0%	0,0%	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%	58,3%	41,7%
Uge 3 til 12	0,0%	14,3%	57,1%	28,6%	0,0%	8,3%	50,0%	41,7%
Uge 12 til 24	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	62,5%	37,5%
Uge 24+	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	62,5%	37,5%

* Samlet STELLAR- og ZENITH- baseret på individer uden manglende målinger af 6MWD, NT-proBNP og WHO FC

Ansøger anvender resultater fra Buchers indirekte sammenligninger, baseret på STELLAR- og ZENITH-studierne sammenlignet med GRIPHON og TRACE, til at informere de relative risiko mellem sotatercept og selexipag, som efterfølgende omsættes til transitionssandsynligheder i modellen for sammenligning mellem sotatercept + 2-stofsbehandling versus selexipag + 2-stofsbehandling, se Tabel 28.

Tabel 28. Transitionssandsynligheder ved sammenligning af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling

Transition*	Sotatercept + 2-stofsbehandling				Selexipag + 2-stofsbehandling			
	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko
Fra lav risiko til								
Uge 0 til 3	98,9%	1,1%	0,0%	0,0%	93,0%	7,0%	0,0%	0,0%
Uge 3 til 12	95,7%	4,3%	0,0%	0,0%	77,5%	22,5%	0,0%	0,0%
Uge 12 til 24	97,9%	1,7%	0,4%	0,0%	87,8%	9,8%	2,4%	0,0%
Uge 24+	97,9%	1,7%	0,4%	0,0%	87,8%	9,8%	2,4%	0,0%
Fra intermediær-lav risiko til								
Uge 0 til 3	22,3%	75,5%	2,2%	0,0%	7,9%	77,8%	14,3%	0,0%
Uge 3 til 12	33,1%	65,6%	1,3%	0,0%	13,3%	76,7%	10,0%	0,0%
Uge 12 til 24	34,7%	62,6%	2,3%	0,4%	13,0%	68,1%	15,9%	2,9%
Uge 24+	34,7%	62,6%	2,3%	0,4%	13,0%	68,1%	15,9%	2,9%



Transition*	Sotatercept + 2-stofsbehandling				Selexipag + 2-stofsbehandling			
	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko
Fra intermediær-høj risiko til								
Uge 0 til 3	0,0%	24,5%	74,5%	0,9%	0,0%	9,5%	83,8%	6,7%
Uge 3 til 12	0,0%	41,4%	57,1%	1,5%	0,0%	17,6%	70,3%	12,1%
Uge 12 til 24	3,84%	30,7%	63,6%	1,85%	1,5%	12,1%	72,7%	13,6%
Uge 24+	3,84%	30,7%	63,6%	1,85%	1,5%	12,1%	72,7%	13,6%
Fra høj risiko til								
Uge 0 til 3	0,0%	0,0%	80,2%	19,8%	0,0%	0,0%	58,3%	41,7%
Uge 3 til 12	0,0%	11,5%	68,8%	19,8%	0,0%	8,3%	50,0%	41,7%
Uge 12 til 24	0,0%	0,0%	82,8%	17,2%	0,0%	0,0%	62,5%	37,5%
Uge 24+	0,0%	0,0%	82,8%	17,2%	0,0%	0,0%	62,5%	37,5%

*Samlet STELLAR- og ZENITH- baseret på individer uden manglende målinger af 6MWD, NT-proBNP og WHO FC

Sandsynligheden for lunge- og/eller hjertetransplantation estimeres fra upublicerede COMPERA-registerdata, hvor ansøger finder en 12-ugers risiko for hjerte-og/eller lungetransplantation på 0,05 % for patienter i intermediær-høj-stadiet, 0,07 % for patienter i høj-risiko-stadiet og 0 % i de to resterende risikostadier.

De risikostratum-specifikke transitionssandsynligheder for død er baseret på fremskrivning af data fra Rosenkranz et al. (2023), som bruger COMPERA registret. Dertil antager ansøger, at der er en forhøjet risiko for at dø post transplantation på 9,5 %-point pr. 12-ugers cyklus. Denne antagelse bygger på data fra "United Network for Organ Sharing" databasen i USA [20].

Medicinerådets vurdering af transitionssandsynligheder

Ansøgers tilgang til beregning af transitionssandsynligheder indebærer en implicit antagelse om ensartede transitionsmønstre på tværs af STELLAR og ZENITH, idet studierne behandles som én samlet population. Tilgangen tillægger størst vægt til det studie, der bidrager med flest observationer i det enkelte risikostratum, og eventuel mellem-studie-heterogenitet ignoreres i estimeringen af transitionssandsynlighederne.

Medicinerådet ekskluderer ZENITH-data for transitionssandsynligheder i hovedanalyserne, da sotatercepts indikation og ansøgningen er rettet mod WHO FC II og III, hvorimod der også indgår WHO FC IV (25,6 %) i ZENITH. ZENITH (i tillæg til STELLAR) inkluderes i en følsomhedsanalyse.

Ansøgers anvendelse af det samme transitionssandsynligheder for uge 12-24 til efter uge 24 medfører en væsentlig usikkerhed. Dog tyder nye data fra SOTERIA med op til [redacted] opfølgning på, at patienter, der fortsætter sotatercept efter uge 24, i gennemsnit opretholder de kliniske forbedringer, der er opnået i den initiale periode. Derfor udfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor patienter forbliver i samme risikostratum efter uge 24 som de har opnået ved uge 24.

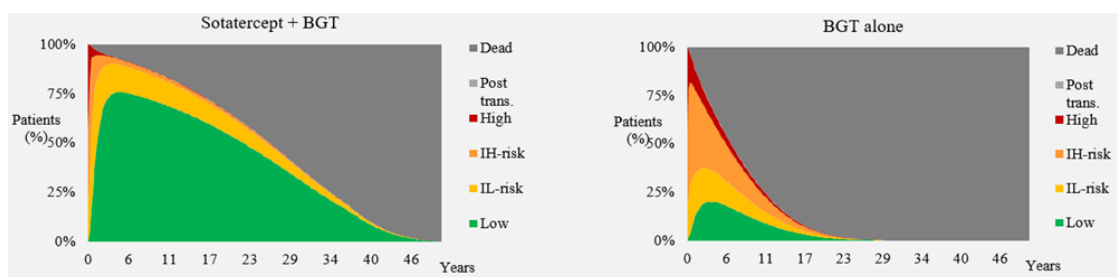


Patienter med behandlingsophør er ikke inkluderet i beregningerne af transitionerne, og derfor vurderer Medicinrådet, at transitionerne må betragtes som estimater for patienter, der er i behandling med henholdsvis sotatercept og SoC. Tilsvarende er behandlingsophør med henholdsvis sotatercept og SoC ikke indarbejdet i Medicinrådets hovedanalyse (udover, at dødsfald medfører behandlingsophør).

4.3 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Sammenligning af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling

Patienternes fordeling igennem modellens tidshorizont fremgår af nedenstående figur. I ansøgers analyse er der anvendt en behandlingsspecifik mortalitet (udover den stadiespecifikke mortalitet).



Figur 21 Andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus (uden halvcykluskorrektion og med anvendelse af behandlingseffekt på alle-årsag-mortalitet)

Patienternes fordeling igennem modellens levetid ved anvendelse af transitionssandsynlighederne fra STELLAR-studiet fremgår af figurer i Bilag E.

Figur 30 præsenterer den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier.

Tabel 29. Ansøgers analyse: Gennemsnitlig behandlingsvarighed og tid i modellens helbredsstadier (år), ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion

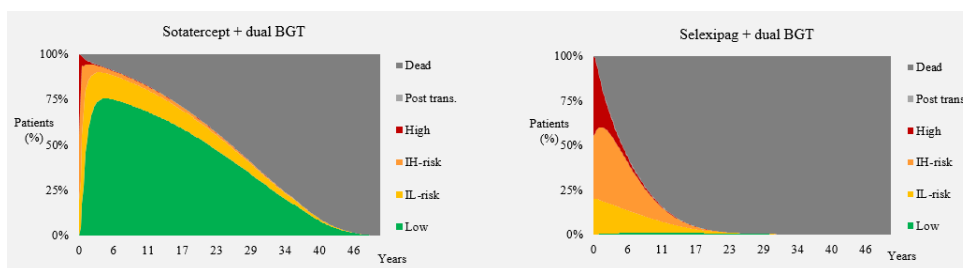
Behandling	Behandlingsvarighed	Lav risiko	Intermediær -lav risiko	Intermediær -høj risiko	Høj risiko	Post transplant
Sotatercept + 3-stofsbehandling	24,15	19,25	3,82	0,93	0,14	0,01
3-stofsbehandling alene	7,45	2,13	1,78	2,81	0,71	0,02



Den samlede forventede udiskonterede overlevelse i hver behandlingsarm svarer til behandlingsvarigheden, da alle patienter antages at modtage behandling til død.

Sammenligning af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling

Patienternes fordeling igennem modellens levetid for sammenligning med selexipag + 2-stofsbehandling, samt modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og tid i modellens helbredsstadier kan ses i hhv. Figur 22 og Tabel 30. I ansøgers analyse er der anvendt en behandlingsspecifik mortalitet (udover den stadiespecifikke mortalitet).



Figur 22 Andelen af patienter i hvert helbredsstadium pr. cyklus (uden halvcykluskorrektion og med anvendelse af behandlingseffekt på alle-årsag-mortalitet)

Tabel 30. Ansøgers analyse: Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed og tid i modellens helbredsstadier (år), ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion

Behandling	Behandlingsvarighed	Lav risiko	Intermediær -lav risiko	Intermediær -høj risiko	Høj risiko	Post transplant
Sotatercept + 2-stofsbehandling	23,90	19,05	3,78	0,92	0,14	0,01
selezipag + 2-stofsbehandling	6,05	0,20	1,74	3,22	0,86	0,02

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

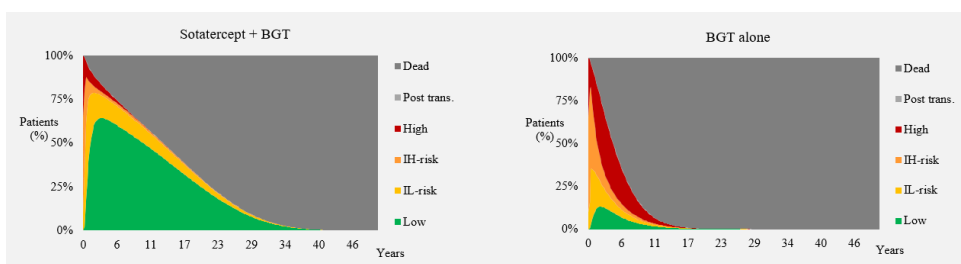
Medicinrådet vurderer, at transitionssandsynlighederne er behæftet med betydelig usikkerhed, idet de langsigtede estimater for risikostrata er baseret på transitioner fra uge 12 til 24, få patienter – særligt i højrisikogruppen – samt antagelser om konstante og behandlingsuafhængige transitionsmønstre for post transplant stadiet. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at resultaterne bør fortolkes med forsigtighed og ses i lyset af usikkerheden knyttet til transitionssandsynlighederne.



Derudover vurderes det metodisk ubegrundet at anvende en behandlingsspecifik effekt direkte på mortalitet (udover den stadiespecifikke effekt), idet evidensen herfor er begrænset og tilgangen indebærer risiko for overvurdering af behandlingens langsigtede effekt. Den behandlingsspecifikke effekt på mortalitet er derfor fjernet fra Medicinrådets analyser.

I det følgende præsenteres Medicinrådets resultater for den modellerede gennemsnitlige behandlingstid samt tid brugt i modellens helbredsstadier.

Sammenligning af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling



Figur 23. Medicinrådets analyse- Andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus (uden halvcykluskorrektion)

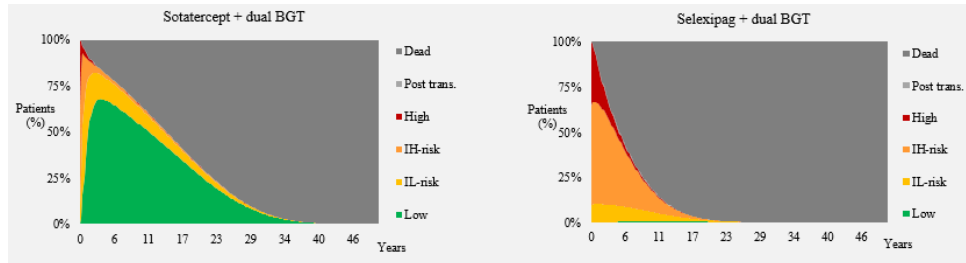
Tabel 31 præsenterer den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier i Medicinrådets analysen for sammenligning af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling.

Tabel 31. Medicinrådets analyse: Modelleret gennemsnitlig behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier (år), ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion

Behandling	Behandlingslængde	Lav risiko	Intermediær -lav risiko	Intermediær -høj risiko	Høj risiko	Post transplant
Sotatercept + 3-stofsbehandling	14,09	10,91	2,36	0,50	0,32	0,01
3-stofsbehandling alene	4,88	0,81	0,87	0,92	2,26	0,02



Sammenligning af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling



Figur 24. Medicinrådets analyse- Andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus (uden halvcykluskorrektion)

Tabel 32 præsenterer den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier i Medicinrådets analysen for sammenligning af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling.

Tabel 32. Ansøgers analyse: Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed og tid i modellens helbredsstadier (år), ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion

Behandling	Behandlingsvarighed	Lav risiko	Intermediær -lav risiko	Intermediær -høj risiko	Høj risiko	Post transplant
Sotatercept + 2-stofsbehandling	14,09	10,91	2,36	0,50	0,32	0,01
selexipag + 2-stofsbehandling	6,34	0,41	2,13	2,91	0,88	0,02

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL med to instrumenter: EQ-5D-5L og PAH-SYMPACT. EQ-5D-5L er afrapporteret fra både STELLAR og ZENITH (se Tabel 33), hvorimod PAH-SYMPACT ikke blev anvendt i ZENITH, og derfor er afrapporteringen af PAH-SYMPACT i Bilag F. EQ-5D-5L anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 5.2.



Tabel 33. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D-5L	Målt ved baseline og uge 24. Data-cut: 26. august 2022	Helbredsrelateret livskvalitet og nytteværdier	STELLAR	Afsnit 5.2
EQ-5D-5L	10,6 mdr. i interventionsgruppen og 7,1 mdr. i komparatorgruppen Data-cut: 26. juli 2024	Helbredsrelateret livskvalitet og nytteværdier	ZENITH	5.3

5.2 EQ-5D-5L STELLAR-studiet

5.2.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet og består af to dele: EQ-5D-indeks og EQ VAS.

EQ VAS beskriver patienternes overordnede oplevede livskvalitet på en skala fra 0 til 100, mens EQ-5D-besvareelserne er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet.

5.2.2 Dataindsamling

EQ-5D-5L besvarelser blev indsamlet ved baseline og ved studiets afslutning i uge 24.

Ved uge 24 havde 109 (66,9 %) patienter i sotatercept-armen og 104 (65 %) i komparator-armen udfyldt EQ-5D-5L spørgeskemaet. Ansøger angiver, at manglende fuldførelse skyldes, at patienterne er "missing by design", hvor årsagerne er relateret til død, tilbagetrækning, intet planlagt besøg eller ukendte årsager. Ansøger angiver, at de ikke har yderligere information om årsager til manglende fuldførelse og heller ikke om den forventede fuldførelsesrate i uge 24, men at baselinekarakteristika for patienter, der ikke fuldførte, var sammenlignelige i de to arme, se Bilag .



Tabel 34. Overblik over besvarelser STELLAR-studiet - intervention

Tidspunkt	Antal patienter "at risk" på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering %
Baseline	163	125	76,7 %	76,7 %
Uge 24	N/A	109	N/A	66,9 %

Tabel 35. Overblik over besvarelser STELLAR-studiet - komparator

Tidspunkt	Antal patienter "at risk" på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering %
Baseline	160	126	78,7 %	78,7 %
Uge 24	N/A	104	N/A	65,0 %

5.2.3 Resultater

Den gennemsnitlige ændring i helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L VAS fra baseline til uge 24 var signifikant forskellig mellem sotatercept + BGT-gruppen og BGT alene-gruppen (5,20 (95% CI: 0,52;9,93), $p=0,03$). Ansøger oplyser, at resultater for ændring i helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L-indeksscoren, ikke er nået.

Tabel 36. Resultater for EQ-5D-5L STELLAR

	Sotatercept + 3-stofsbehandling		3-stofsbehandling alene		Forskel
	N	Middelværdi (SD)	N	Middelværdi (SD)	Forskel (95 % CI) p-værdi
Indeksscore					
Baseline	125	0,83 (0,180)	126	0,831 (0,201)	N/A
Uge 24	109	0,86 (0,186)	104	0,831 (0,174)	N/A



	Sotatercept + 3-stofsbehandling		3-stofsbehandling alene		Forskel
Ændring fra baseline til uge 24	N/A		N/A		N/A
VAS					
Baseline	125	68,5 (17,82)	126	68,9 (19,01)	N/A
Uge 24	109	72,9 (18,10)	104	67,2 (20,08)	N/A
Ændring fra baseline til uge 24	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

5.3 EQ-5D-5L ZENITH-studiet

5.3.1 Instrument og studiedesign

I ZENITH-studiet er helbredsrelateret livskvalitet målt ved hjælp af EQ-5D-5L i et randomiseret, placebokontrolleret studiedesign.

5.3.2 Dataindsamling

EQ-5D-5L besvarelser blev indsamlet ved baseline, besøg 5 og ved besøg 9 i uge 24. Ansøger anvender uge 24 som endepunkt, selvom ansøger angiver, at der efter uge 24 også bliver lavet målinger ved hvert fjerde besøg. Ved uge 24 havde 49 patienter i sotatercept + BGT-gruppen (57 %) og 40 patienter i BGT-gruppen (47 %) udfyldt EQ-5D-5L. Manglende data skyldtes forhold som død, tilbagetrækning, manglende planlagt besøg eller tidlig afslutning efter overbevisende efficacy ved IA.

Tabel 37. Overblik over besvarelser ZENITH-studiet- intervention

Tidspunkt	Antal patienter "at risk" på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering %
Baseline	68	68	100 %	79 %
Uge 24	N/A	49	N/A	57 %

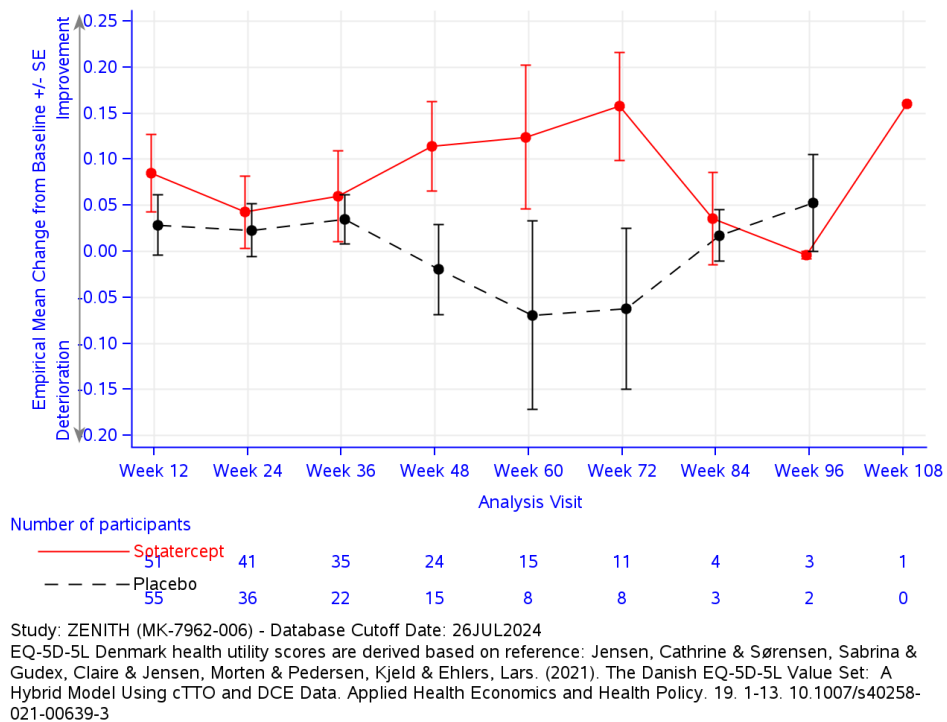


Tabel 38. Overblik over besvarelser ZENITH-studiet- komparator

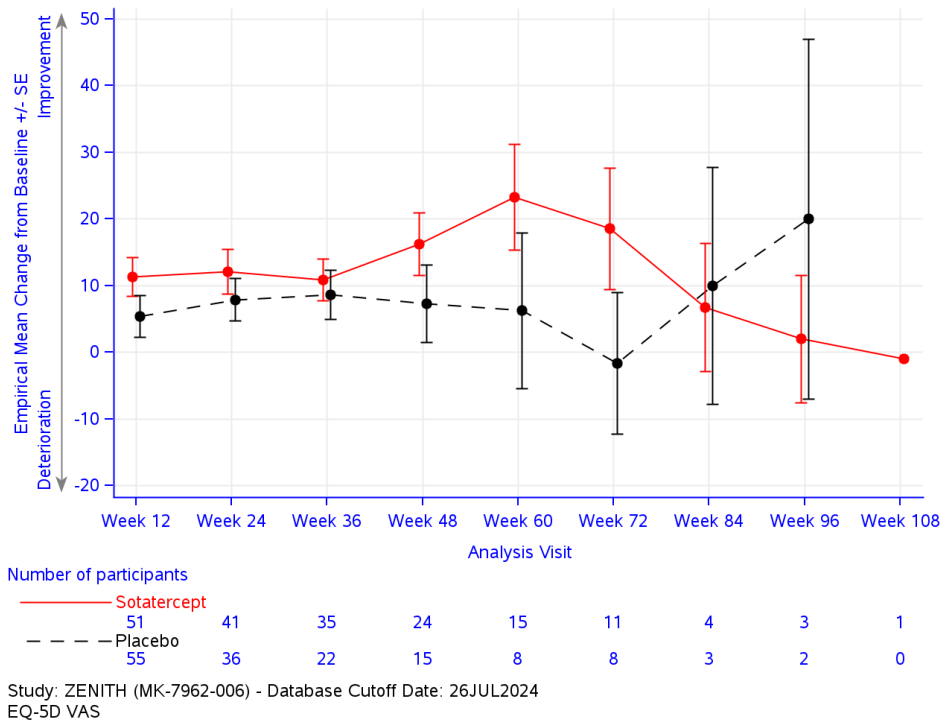
Tidspunkt	Antal patienter "at risk" på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering %
Baseline	72	72	100 %	84 %
Uge 24	N/A	40	N/A	47 %

5.3.3 Resultater

Ansøger angiver, at der grundet den lave fuldførelsesprocent for helbredsrelateret livskvalitets mål, ikke er foretaget statistiske analyser af forskellen mellem de to behandlingsarme. Ansøger angiver ligeledes, at grundet at studiet blev afsluttet før tid, så kan der ikke konkluderes noget på endepunktet for livskvalitet.



Figur 25. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-5L indeksscore (ZENITH)



Figur 26. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-5L VAS (ZENITH)

Tabel 39. Resultater for EQ-5D-5L ZENITH

Tidspunkt	Sotatercept + BGT	BGT alene	Forskel
Indeksscore	Middelværdi (SD)	Middelværdi (SD)	Forskel (95 % CI)
Baseline	0,701 (0,268)	0,771 (0,243)	N/A
Uge 24	0,775 (0,297)	0,853 (0,142)	N/A
Ændring fra baseline til uge 24 (VAS)	N/A	N/A	N/A

Ansøger har estimeret livskvalitet og ændring i livskvalitet baseret på samlet data for STELLAR og ZENITH studierne. De endelige resultater fremgår af Tabel 40.



Tabel 40. Resultater for EQ-5D-5L ZENITH og STELLAR samlet

Tidspunkt	Sotatercept + BGT	BGT alene	Forskel
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)	Forskel (95 % CI)
Baseline	0,787 (0,223)	0,809 (0,219)	N/A
Uge 24	0,830 (0,229)	0,837 (0,166)	N/A
Ændring fra baseline til uge 24	0,020 (0,207)	-0,006 (0,185)	N/A

Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning, anvendt det foretrukne instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) samt danske populationsbaserede præferencevægte.

Overordnet muliggør datagrundlaget ikke, at der kan drages konklusioner om helbredsrelateret livskvalitet, idet estimaterne er baseret på to studier med få observationer, forskellig dataindsamling og opfølgingsstruktur, hvilket begrænser sammenligneligheden af resultaterne. Der er en risiko for, at de patienter, der har oplevet uønskede hændelser, og som generelt har den dårligste helbredsrelaterede livskvalitet, også er de patienter, der enten falder fra eller ikke besvarer spørgeskemaet.

Medicinrådet har anmodet ansøger om at uddybe antagelse for missing data men ansøger har ikke fremsendt de efterspurgte oplysninger.

5.4 Nytteværdier

5.4.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdierne i modellen anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i STELLAR og ZENITH studierne. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nyttneværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Tabel 41. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	STELLAR og ZENITH	Anvendes til beregning af stadiespecifikke nytteværdier



5.4.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier baseret på de fire helbredstadier (risikostrata): lav risiko, intermediær-lav risiko, intermediær-høj risiko og høj risiko. Ansøger antager, at nytteværdierne er behandlingsuafhængige uden yderligere begrundelse. Estimer for nytteværdierne er blevet lavet deskriptivt og ansøger anvender nytteværdi estimer baseret på samlet data i STELLAR og ZENITH studierne. Ansøger antager nytteværdi for post lunge-/hjertetransplantation på 0,91 som i lav risiko.

Tabel 42. Anvendte nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	N	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Lav risiko Uge 24	0,91 (0,87 – 1,00)	116	EQ-5D-5L, DK	STELLAR- og ZENITH-studier
intermediær-lav risiko Uge 24	0,83 (0,77-0,94)	96	EQ-5D-5L, DK	STELLAR- og ZENITH-studier
intermediær-høj risiko Uge 24	0,77 (0,69-0,93)	65	EQ-5D-5L, DK	STELLAR- og ZENITH-studier
Høj risiko Uge 24	0,68 (0,48-0,82)	9	EQ-5D-5L, DK	STELLAR- og ZENITH-studier

Ansøger inkluderer ikke fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser, da ansøger antager, at uønskede hændelser for intervention og komparator vil være det samme. Ansøger inkluderer et årligt nyttefald for de af lægemidlerne i baggrundsterapien, som administreres intravenøst eller subkutan via en indbygget pumpe. Ansøger fratrukker også et fald i nytteværdierne pr. indlæggelse grundet PAH-forværring og pr. lunge- og/eller hjertetransplantation og antager det samme fald i nytten ved en lunge- og/eller hjertetransplantation.

Tabel 43. Anvendte fald i nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Årligt fald i nytten ved kontinuert i.v. og s.c. infusion med indbygget pumpe	-0,307 (SD: 0,061)	EQ-5D-5L	Davies et al. [21]



	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Indlæggelse grundet PAH-forværring	-0,105 (SD: 0,021)	-	Di Tanna et al. [22]
Lunge- og/eller hjertetransplantatio n	-0,105 (SD: 0,021)	-	Antaget det samme som indlæggelse grundet PAH forværring

Medicinerådets vurdering af nytteværdier

Medicinerådet bemærker, at patienterne der indgår i måling af EQ-5D-5L ikke have fået en lunge- og/eller hjertetransplantation på grund af den korte opfølgningstid (24 uger). For den pågældende PAH-population vurderes en længere opfølgningsperiode at være nødvendig for pålideligt at kunne belyse ændringer i helbredsrelateret livskvalitet over tid. Fraværet af både længere opfølgning indebærer derfor usikkerhed, idet udviklingen i patienternes livskvalitet ikke kan vurderes tilstrækkeligt.

Medicinerådet bemærker, at nytteværdien i højrisiko-stadiet estimeres på baggrund af meget få observationer, og i nogen grad også i intermediær-høj helbredsstadiet. Samtidig er der i dansk klinisk praksis en forventning om, at størstedelen af patienterne befinder sig i de to sværeste stadier, hvor HRQoL datagrundlaget således er særligt sparsomt.

Medicinerådet bemærker desuden, at de gennemsnitlige nytteværdier, der er forbundet med helbredsstadier lav risiko, intermediær-lav risiko samt post lunge-/hjertetransplantation ligger over den generelle danske befolkning, hvor den gennemsnitlige nytte for den aldersvarende befolkning er ca. 0,818 baseret på danske EQ-5D-3L-vægte. Medicinerådet vurderer, at en nedjustering af nytteværdierne i disse helbredsstadier til 0,818 ikke er klinisk plausibel, idet det er usandsynligt, at patienter i helbredsstadierne lav risiko, intermediær-lav risiko og post lunge-/hjertetransplantation har samme helbredsrelaterede livskvalitet. På den baggrund gennemføres en sådan følsomhedsanalyse ikke.

Patientpopulationen i ZENITH-studiet er samlet set mere alvorligt syg end i STELLAR-studiet, idet ZENITH inkluderede patienter med WHO funktionsklasse III–IV og høj risiko for mortalitet, mens STELLAR primært omfattede patienter med WHO funktionsklasse II–III. På trods heraf rapporteres der højere nytteværdier i ZENITH-studiet end i STELLAR-studiet på tværs af alle risikostrata. Dette står i kontrast til den samlede evidens, som viser, at forværring i WHO-funktionsklasse er associeret med lavere helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med PAH, konsistent på tværs af både kliniske studier og real-world-undersøgelser [23]. Medicinerådet vurderer, at de rapporterede nytteværdier i ZENITH-studiet ikke umiddelbart forekommer konsistente med den mere alvorlige sygdomsbyrde i studiepopulationen sammenlignet med



STELLAR-studiet. Dette indebærer en metodisk usikkerhed, idet nytteværdierne for patienter med mere fremskreden sygdom potentielt kan være overvurderede, hvilket kan have betydning for den estimerede QALY-gevinst. På den baggrund, anvender Medicinrådet nytteværdierne fra STELLAR-studiet i hovedanalyser, mens nytteværdier baseret på de samlede studier anvendes i følsomhedsanalyser.

Medicinrådet bemærker, at det årlige fald i nytten, der tilskrives ved kontinuert i.v./s.c. infusion, er baseret på et fald i nytteværdien ved kontinuert i.v. infusion. Faldet i nytteværdien for kontinuert s.c. infusion er udledt til at være 0,262 (SD: 0,28) i det samme studie, som faldet i nytteværdi for i.v. infusion er udledt i, blandt 150 engelske borgere [15]. Medicinrådet benytter derfor den gennemsnitlige værdi (0,285) for de to typer infusion til modellering af fald i nytte forbundet med at modtage førnævnte infusioner.

6. Omkostninger

De overordnede omkostningsantagelser er fælles på tværs af de to CUA-hovedanalyser. Eventuelle analysespecifikke forskelle i omkostningsantagelserne fremgår af beskrivelserne af de enkelte hovedanalyser.

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for sotatercept som beskrevet i afsnit 1.3, dvs. en startdosis på 0,3 mg/kg efterfulgt af dosis på 0,7 mg/kg hver 3. uge.

Ansøger beregner vægtbaserede behandlingsomkostninger ud fra en estimeret gennemsnitsvægt på 77,6 kg baseret på Medicinrådets tidligere vurderingsrapport af sotatercept. Deraf afleder de andelen af patienter, der kræver en hætteglasstørrelse på 45 mg, 60 mg, 90 mg og 120 mg sotatercept fra de simulerede patientvægte resulterede i, at størstedelen af patienterne vil modtage 45 mg dosis (31,6 %) eller 60 mg dosis (46,6 %), mens kun 21,5 % vil modtage 90 mg dosis, og meget få patienter vil få en 120 mg dosis (0,6 %).

Det er ikke muligt at dele hætteglas for sotatercept hvorfor ansøger medregner spild, ved at hver dosis i modellen rundes op til nærmeste hætteglas.

Ansøger antager behandlingsophør med parenteral prostanoider i lav-risiko-stratum i både interventions- og komparatorarmen, mens patienter i de to sværeste risikostrata antages at optrappe behandlingen med parenteral prostanoider. Derudover har ansøger inkluderet en antagelse om, at omkostningerne til baggrundsterapi i begge arme stopper når der er under 1 % i live i komparatorarmen.



Ansøger antager, at alle patienter vil modtage PAH-behandling, indtil de gennemgår en lunge-/hjertetransplantation eller dør. Ansøger antager en rabat på 90 % på sotatercept efter 10 års anvendelse. Desuden anvender ansøger et overlevelsesparadoks i modellen, hvilket indebærer, at de inkrementelle leveår primært opstår i perioder, hvor patienterne alene modtager baggrundsterapi. For disse leveår påføres derfor udelukkende omkostninger relateret til baggrundsterapi.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP. Medicinerådet fjerner ophør af baggrundsterapi når der er under 1 % i live i komparatorarmen, rabat på sotatercept og anvendelse af overlevelsesparadoks. Medicinerådet bemærker, at de estimerede andele for sotatercept samlet overstiger 100 %. Andelen for 120 mg er derfor nedjusteret til 0,3 % for at opnå en samlet andel på 100 %. Da studiedata i STELLAR-studiet indikerer behandlingsophør, gennemfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsophør antages at være baseret på observerede STELLAR-studiet. Når behandlingsophør inkluderes på omkostningssiden, implementeres det samtidigt, at patienter med behandlingsophør følger BGT-gruppens transitioner fra det tidspunkt, hvor de ophører med behandling. Her skal det dog bemærkes, at behandlingsophør også er rapporteret at forekomme for BGT i STELLAR og ZENITH, og den sundhedsøkonomiske analyse ikke tager højde for dette udover behandlingsophør ved død.

Medicinerådet justerer fordelingen af baggrundsterapi, som vist i Tabel 44, så det afspejler dansk klinisk praksis.

Tabel 44. Andel af lægemidler anvendt i Medicinerådets analyser

Lægemiddel	Styrke	Administra-tionsform	Andel patienter, der får denne dosis efter opstartsdosis		Frekvens
			Sotatercept+3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene	Sotatercept+ 2-stofsbehandling vs. selexipag+ 2-stofsbehandling	
Sotatercept	45 mg	S.C.	31,6%	31,6%	Hver 3. Uge
	60 mg		46,6%	46,6%	Hver 3. Uge
	90 mg		21,5%	21,5%	Hver 3. Uge
	120 mg		0,3%	0,3%	Hver 3. Uge
Ambrisentan	10 mg	Oral	94%	90%	1 gange dgl.
Macitentan	10 mg	Oral	6%	10%	1 gange dgl.
Sildenafil citrate	25 mg	Oral	75%	75%	3 gange dgl.



Lægemiddel	Styrke	Administra-tionsform	Andel patienter, der får denne dosis efter opstartsdosis		Frekvens
			Sotatercept+3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene	Sotatercept+ 2-stofsbehandling vs. selexipag+ 2-stofsbehandling	
Tadalafil	20 mg	Oral	25%	25%	1 gange dgl.
Treprostinil (Remodulin via LenusPro)	20 mg	I.V.	27%	0%	1 gang dgl. (kontinuerlig infusion)
Treprostinil (Tresuvi via ekstern pumpe)	20 mg	S.C.	40%	0%	1 gang dgl. (kontinuerlig infusion)
Selexipag	1,6 mg	Oral	33%	100%	2 gange dgl. (gns)

I dansk klinisk praksis kan der forekomme seponering af parenteral prostanoidbehandling hos patienter i 3-stofsbehandling efter opstart med sotatercept, hvis patienten opnår et vedvarende lavt risikostratum. Derudover vil treprostinil blive anvendt frem for selexipag, hvis patientens risiko forværres til intermediær-høj eller høj risiko. I komparatorgruppen vil stort set ingen patienter i lav risiko seponere behandling med treprostinil eller selexipag. Der forventes ingen ændringer i lægemiddelforbruget hos patienter i intermediær-lav risiko. For patienter i intermediær-høj og høj risiko vil treprostinil blive anvendt som næste behandlingstrin.

Medicinerådet anvender nedenstående justeringer vedrørende seponering og eskalering til parenteral prostanoidbehandling i cost-utility-analysen, hvor sotatercept i kombination med 3-stofsbehandling sammenlignes med 3-stofsbehandling alene. Det bemærkes, at disse justeringer er forbundet med væsentlig usikkerhed, idet antagelserne bygger på et begrænset datagrundlag, og det er uklart, i hvilket omfang seponering og behandlingseskalering afspejler klinisk praksis over tid. For at belyse usikkerheden gennemfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor ændringer i lægemiddelforbrug i kontrolarmen sættes lig ændringerne i interventionsarmen (men stadig er stadiespecifikke).



Tabel 45. Medicinrådets analyse: Relativ ændringer i lægemiddelforbrug efter år 1 (CUA 1)

Lægemiddel	Sotertercept+ 3-stofsbehandling				3-stofsbehandling alene			
	lav risiko	Intermediær -lav risiko	Intermediær -høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær -lav risiko	Intermediær -høj risiko	Høj risiko
Treprostinil (Remodulin)	-100%	-50%	31%*	37%*	0%	0%	49%**	58%**
Treprostinil (Tresuvi)	-100%	-50%	31%*	37%*	0%	0%	49%**	58%**
Selexipag	-100%	-50%	-100%	-100%	0%	0%	-100%	-100%

* Estimaterne er baseret på en antagelse om, at 37 % ophører med treprostinil efter opstart af sotatercept, i overensstemmelse med data fra et tysk center, der deltog i SOTERIA [14]

**Estimaterne er baseret på ansøgers antagelser som bygger på Pizzicato et al. (2022) [24].

Medicinrådet justerer fordelingen af lægemidler til parenteral prostanoidbehandling efter år 1, i cost-utility-analysen, hvor sotatercept i kombination med 2-stofsbehandling sammenlignes med selexipag + 2-stofsbehandling (se Tabel 68 i Bilag F). Det bemærkes, at disse justeringer er forbundet med væsentlig usikkerhed, idet antagelserne bygger på erfaring fra et begrænset antal patienter i dansk klinisk praksis, samt et begrænset datagrundlag, og det er uklart, i hvilket omfang seponering og behandlingseskalering afspejler klinisk praksis over tid. For at belyse usikkerheden gennemfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor ændringer i lægemiddelforbrug i kontrolarmen sættes lig ændringerne i interventionsarmen.

Lægemiddeldomkostninger i omkostningsanalyser uden ligeværdighed

Fordeling af baggrundsterapi i Medicinrådets omkostningsanalyser uden ligeværdighed præsenteres i Tabel 46.



Table 46. Andel af lægemidler anvendt i Medicinrådets omkostningsanalyser uden ligeværdighed

Lægemiddel	Styrke	Administra-tionsform	Andel patienter, der får denne dosis efter opstarts-dosis		Frekvens
			OA- sotatercept+BGT vs. tresuvi+BGT	OA- sotatercept+BGT vs. Ramodulin+BGT	
Sotatercept	45 mg	S.C.	31,6%	31,6%	Hver 3. uge
	60 mg		46,6%	46,6%	Hver 3. uge
	90 mg		21,5%	21,5%	Hver 3. uge
	120 mg		0,3%	0,3%	Hver 3. uge
Ambrisentan	10 mg	Oral	90%	90%	1 gange dgl.
Macitentan	10 mg	Oral	10%	10%	1 gange dgl.
Sildenafil citrate	25 mg	Oral	75%	75%	3 gange dgl.
Tadalafil	20 mg	Oral	25%	25%	1 gange dgl.
Treprostinil (Remodulin via LenusPro)	20 mg	I.V.	0%	100%	1 gang dgl. (kontinuerlig infusion)
Treprostinil (Tresuvi via ekstern pumpe)	20 mg	S.C.	100%	0%	1 gang dgl. (kontinuerlig infusion)

I omkostningsanalyser uden ligeværdighed, er seponering ikke indarbejdet i modellen. Da sotatercept ikke kan deles mellem hætteglas, er der i stedet taget højde for potentielt lægemiddelspild.



6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidler, der administreres intravenøst (IV) eller subkutant (SC) på hospitalet. Ansøger antager, at sotatercept administreres i hjemmet, og at der derfor ikke er forbundet administrationsomkostninger hermed.

Foruden administration af IV infusion benytter ansøger også en engangsomkostning til anlæggelse af centralt venekateter samt en engangsomkostning til anlæggelse af en implanteret pumpe (IV pumpe). Ansøger antager, at 50 % af patienterne på IV prostacylin (PCA), hvilket typisk vil være patienter i helbredsstadierne "intermediær-høj" eller "høj", vil få anlagt et venekateter og indopereret en IV pumpe.

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 47.

Tabel 47. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe-2026	Enhedsomkostning, DKK
Subkutan administration	DI270, BWAA31	05MA08	2.446
Anlæggelse af IV pumpe, per pumpe	DI270, KQXE75	05MA08	2.446
Anlæggelse af centralt venekateter, per anlæggelse	DI270, BMBZ51	05PR05	2.446

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

På baggrund af erfaringer fra dansk klinisk praksis vurderes det, at sotatercept kan administreres i hjemmet. Medicinerådet vurderer at omkostningerne til anlæggelse af IV pumpe er underestimeret, derfor ændrer det til DRG-05PR05 med taksten 6.907 DKK. Medicinerådet anvender øvrige tilgange og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne.

6.2.2 Behandlingsmonitorering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 48. Ansøger har opdelt ressourceforbruget i de fire risiko-strata for modellen. "Lav og intermediær-lav risiko" antages at have samme omkostningsprofil. Ansøger antager, at patienter i helbredsstadiet "post transplantation" har samme omkostninger relateret til sygdomshåndtering som patienter i "høj risiko"-helbredsstadiet. I takt med at patienterne flytter til et værre helbredsstadium, vil de have højere ressourceforbrug til behandlingsmonitorering.



Tabel 48. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Ydelse	Helbredsstadie	Frekvens pr. år	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde, DRG-gruppe
Ambulant besøg, elektrodiagram, biomarkører (BNP eller NT-proBNP)	Lav, intermediær-lav og intermediær-høj	1	2.446	05MA08
	Høj	2		
6MWD test, ekkodiagram, og hæmoglobin måling	Lav, intermediær-lav og intermediær-høj	1	2.232	05PRO04
	Høj	2		
cMRI	Lav og intermediær-lav, intermediær-høj	0,125	2.683	30PR02
	Høj	0,25		
CPET	Lav og intermediær-lav, intermediær-høj	0,125	3.330	05PR04
	Høj	0,25		
RHC (højresidig hjertekaterisering)	intermediær høj	0,5	19.269	05MP54
	Høj	1		

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering.

6.2.3 Sygdomshåndtering

Ansøger inkluderer omkostninger til indlæggelse, da dette ofte sker ved progression. Omkostningerne tilskrives per 12-ugers cyklus for alle patienter, hvor risikoen afhænger af helbredsstadiet. De bruger DRG-taksten 05SP03 med en omkostning per indlæggelse på 11.995 DKK. Ansøger inkluderer også sandsynligheder for indlæggelser ved PAH-forværring baseret på data fra COMPERA-registeret som vist i Tabel 49. Data fra COMPERA-registeret blev anvendt, da der i STELLAR ses en langt kortere opfølgingsperiode. Derudover antager ansøger en HR for risiko for indlæggelse grundet PAH-forværring på 0,8 mellem sotatercept + 3-stofsbehandling og 3-stofsbehandling, samt en på 0,12 for sotatercept ift. selexipag.



Tabel 49. Indlæggelsesrisiko grundet PAH-forværring, pr. 12 ugers cyklus for både intervention og komparator

	Indlæggelsesrisiko (SD)	Reference
Lav risiko	1,8 % (0,3 %)	Merck data on file (2023), COMPERA
Intermediær-lav risiko	2,7 % (0,2 %)	Merck data on file (2023), COMPERA
Intermediær-høj risiko	4,3 % (0,2 %)	Merck data on file (2023), COMPERA
Høj risiko	5,7 % (0,6 %)	Merck data on file (2023), COMPERA
Post lunge-/hjerne transplantation	1,8 % (0,3 %)	Antagelse
HR for indlæggelse ml. sotatercept + 3-stofsbehandling og placebo + 3-stofsbehandling	0,8	Udregnet pba. COMPERA-registeret
HR for indlæggelse ml. sotatercept og selexipag	0,12	Merck data on file (2023). ITC af STELLAR vs GRIPHON (Kun FC II eller III)

Ansøger medtager også omkostninger til hjerte og/eller lungetransplantation til patienter under 60 år. Denne omkostning er baseret på DRG-takst 26MP07 på 1.073.816 DKK. Omkostning kan ske én gang for patienter der overgår til transplantations-stadiet i modellen.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

På baggrund af klinisk erfaring vurderer Medicinerådet, at indlæggessandsynligheder er for høje ift., hvad der ses blandt danske PAH-patienter. Derfor foretager Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor alle indlæggessandsynligheder sættes 20 % ned. Da ansøger ikke præsenterer data for HR anvendt til modellering af indlæggelser grundet PAH-forværring, præsenterer ligeledes en følsomhedsanalyse, hvori HR for begge sammenligninger sættes lig 1.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af omkostninger forbundet med hjerte-/lungetransplantation.



6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af **Tabel 50**. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK.

Tabel 50. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet
IV og SC-administration	Hver 21. dag	0,5 timer
EKG	1-2 gange årligt	12 minutter
6MWD test	1-2 gange årligt	30 minutter
Ekkokardiogram	1-2 gange årligt	1 time
Biomarkører	1-2 gange årligt	12 minutter
Hæmoglobin måling	1-2 gange årligt	12 minutter
cMRI	Hvert 4. til 8. år	1 time
cPET	Hvert 4. til 8. år	1 time
RHC	0-1 gang per år	4 timer

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet værdisætter transportomkostningerne i forbindelse med ét hospitalsbesøg til 150 DKK, jf. Medicinerådets metodevejledning.

Mindre tidskrævende rutinemæssig monitorering som biomarkører tilskrives et tidsforbrug på 30 minutter, jf. Medicinerådets metodevejledning. Der forventes at EKG og blodprøver tages samme dag, derfor tilskrives samlet 30 minutter i alt. Medicinerådet anvender ansøgers øvrige antagelser vedr. patientomkostninger.



6.4 Øvrige omkostninger

Ansøger har medtaget omkostninger til palliativ pleje, dette begrundet med høj dødelighed blandt PAH-patienter. Dette er sat til DRG-takst 26MP46 på 3.082 per dag og det er antaget, at der i gennemsnit er 14 dages terminalpleje. Omkostningen sker én gang og hver gang en patient overgår til døds-stadiet i modellen.

Medicinrådets vurdering af øvrige omkostninger

Medicinrådet ekskluderer omkostninger til palliativ indsats. Dette skyldes, at den palliative indsats varierer meget og tilpasses den enkelte patients sygdom og behandlingsforløb både på og udenfor hospitalet, og at evidensen for hvilken behandling patienterne reelt modtager er sparsom.

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 51. Fordeling af lægemidler i alle analyser findes i Tabel 44 og ændring i lægemiddelforbrug efter år 1 er angivet i

Tabel 51. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Alle analyser			
Andel kvinder i modellen	78,4%	60%	Afsnit 2.2
Diskontering	Anvendes i hele tidshorizonten	Ingen diskontering år 1; ens diskontering i efterfølgende år	Afsnit 2.2
Fordeling af patienterne på tværs af risikostratificeringen ved modellens start	Lav risiko: 0 % Intermediær-lav: 20 % Intermediær-høj: 35 % Høj: 45 %	Lav risiko: 0 % Intermediær-lav: 10 % Intermediær-høj: 55 % Høj: 35 %	Afsnit 2.4
Nytteværdier	Baseret på STELLAR og ZENITH- studier	Baseret på STELLAR studiet	Afsnit 5.4.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Fald i nytteværdien for kontinuert i.v. og s.c.-infusion	-0,307	-0,285	Afsnit 5.4.2
Andel af 120 mg sotatercept	0,6 %	0,3 %	Afsnit 6.1
Rabat på sotatercept efter 10 års ibrugtagen	90 %	Ingen rabat	Afsnit 6.1
Overlevelsesparadoks	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.1
Ophørelse af baggrundterapi når der er under 1 % i live i komparatorarmen	Ja	Nej	Afsnit 6.1
Alle-årsag-mortalitet	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3
DRG -takst til anlæggelse af IV pumpe	2.446 DKK	6.907 DKK	Afsnit 6.2.1
Transportomkostning	140 DKK	150 DKK	Afsnit 6.3
Patienttid	12 minutter for biomarkører, EKG og blodprøver	30 min. For biomarkører og 30. min for EKG + blodprøver	Afsnit 6.3
Omkostninger til palliativ pleje	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.4
Sammenligning af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling			
Data anvendt for beregning af transitionssandsynlighederne	STELLAR_studiet	GRIPHON og STELLAR	Afsnit 3.3



8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer resultatet af fire sammenligninger:

- 1) Cost-utility analyse af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene.
- 2) Cost-utility analyse af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling.
- 3) Omkostningsanalyse uden ligestilling af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. tresuvi via ekstern pumpe + 2-stofsbehandling
- 4) Omkostningsanalyse uden ligestilling af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. remodulin via implanterbar infusionspumpe + 2-stofsbehandling.

De to omkostningsanalyser uden ligestilling udføres fordi det på baggrund af det eksisterende datagrundlag ikke er muligt at vurdere om sotatercept + 2-stofsbehandling er ligestillet eller mere effektivt end i.v./s.c. treprostinil + 2-stofsbehandling. I de to omkostningsanalyser uden ligestilling inkluderes kun lægemiddelsomkostninger.

Cost-utility analyse: sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene

Den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient estimeres til 6,2 QALY (5,93 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 11 mio. DKK, mens ICER er ca. 1,8 mio. DKK pr. QALY. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for sotatercept. QALY-gevinsten drives både af længere overlevelse, samt at patienter i interventionsarmen i højere grad forbliver i lavere risikostratum over tid end patienter i komparatorarmen, hvilket både medfører længere levetid og en større andel tid tilbragt i helbredsstadier med højere nytteværdier.

Tabel 52. Resultatet af Medicinrådets sammenligning af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Sotatercept+3-stofsbehandling	3-stofsbehandling alene	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administration	17.474	32.763	-15.289
Sygdomshåndtering	167.295	150.460	16.834
Behandlingsmonitorering	2.092	8.121	-6.028



	Sotatercept+3-stofsbehandling	3-stofsbehandling alene	Forskel
Patienttid	34.127	17.435	16.692
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	10,29	4,35	5,93
Totale QALYs	9,31	3,10	6,21
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.848.252 DKK Beregnet med SAIP: ■		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.765.856 DKK Beregnet med SAIP: ■		

Cost-utility analyse: sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling

Den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient estimeres til 5,13 QALY (4,93 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er ■ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■ DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 9,6 mio. DKK, mens ICER er ca. 1,9 mio. DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for sotatercept. QALY-gevinsten drives både af længere overlevelse, samt at patienter i interventionsarmen i højere grad forbliver i lavere risikostratum over tid end patienter i komparatorarmen, hvilket både medfører længere levetid og en større andel tid tilbragt i helbredsstadier med højere nytteværdier.

Tabel 53. Resultatet af Medicinrådets sammenligning af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Sotatercept+2-stofsbehandling	Selexipag+2-stofsbehandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administration	2.661	24.152	-21.491
Sygdomshåndtering	167.774	142.201	25.573
Behandlingsmonitorering	2.092	8.517	-6.424
Patienttid	34.127	19.645	14.482
Totale omkostninger	■	■	■



	Sotatercept+2-stofsbehandling	Selexipag+2-stofsbehandling	Forskel
Totale leveår	10,29	5,35	4,93
Totale QALYs	8,93	3,80	5,13

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.954.379 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.878.115 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

Omkostningsanalyse uden ligeværdighed: sotatercept + 2-stofsbehandling vs. treprostinil (Tresuvi via ekstern pumpe) + 2-stofsbehandling

De inkrementelle omkostninger ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. -1.8 mio. DKK. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for tresuvi. Det bemærkes dog, at seponering er ikke eksplicit indarbejdet i modellen.

Table 54. Resultatet af Medicinrådets sammenligning af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. tresuvi + 2-stofsbehandling, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret

	Sotatercept+2-stofsbehandling	Tresuvi+2-stofsbehandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Omkostningsanalyse uden ligeværdighed af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. treprostinil (remodulin via implantbar infusionspumpe) + 2-stofsbehandling

De inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. -2.6 mio. DKK. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for remodulin. Det bemærkes dog, at seponering er ikke eksplicit indarbejdet i modellen.

Table 55. Resultatet af Medicinrådets sammenligning af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. remodulin + 2-stofsbehandling, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret

	Sotatercept+2-stofsbehandling	Remodulin+2-stofsbehandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, men gør opmærksom på, at det med disse ikke er muligt at belyse flere af de grundlæggende strukturelle usikkerheder, se afsnit 9.

Cost-utility analyse af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene

Resultaterne af CUA af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene vurderes at være robust over ændringer i indledende patientfordeling, ekstrapolering af overlevelseshdata, nytteværdier og indlæggelsessandsynligheder. Anvendelse af transitionssandsynligheder baseret på STELLAR- og ZENITH-studiet medfører en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY. Implementering af behandlingsophør ved sotatercept medfører en ICER på ca. [REDACTED] DKK/QALY. Resultaterne er følsomme over for antagelsen om, at risikotransitionerne efter 24 er de samme som i perioden fra uge 12 til 24. Ved ændring til, at patienterne efter uge 24 forbliver i det risikostratum, som de har opnået ved uge 24, bliver ICER'en [REDACTED] DKK/QALY.

Tabel 56. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalyserne, DKK (cost-utility analyse af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene)

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalyse n)
Hovedanalyse			6,21	[REDACTED]	[REDACTED]
Indledende patientfordeling (ved modellens start)	Medicinrådet anvender en fordeling, hvor ingen patienter i stadierne "lav" og "intermediær-lav" opstartes på sotatercept.	Det er usikkert, hvordan patienterne vil fordele sig på tværs af helbredsstadierne ved modellens start.	6,15	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekstrapolering af overlevelseshdata	Benytter data fra Boucly et al.	Forskellige overlevelseshdata tilgængelige	5,73	[REDACTED]	[REDACTED]
Transitionssandsynligheder	Baseret på ZENITH- og	Der indgår WHO FC IV i ZENITH-studiet	4,94	[REDACTED]	[REDACTED]



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalyse n)
STELLAR studier					
Transitionssandsynligheder efter uge 24	Patienter forbliver i samme risikostadium efter uge 24 som de har opnået ved uge 24	Usikkerhed om udvikling efter uge 24	2,81	■	■
Nytteværdier	Baseret på samlet studier	Usikkerhed i estimater for ZENITH-studiet på trods af mere alvorlige patienter	6,15	■	■
Behandlingsophør ved sotatercept	Inkluderes baseret på STELLAR data	Der forventes behandlingsophør i dansk klinisk praksis	3,83	■	■
Indlæggelsessandsynligheder ved helbredsstadier	Sættes ned med 20%	Der er usikkerhed om niveauet for indlæggelsessandsynligheder ved de enkelte helbredsstadier.	6,19	■	■
HR for indlæggelse ved forværring af PAH	HR sættes lig 1	Ansøger præsenterer ikke data for de benyttede HR-værdier	6,11	■	■
Ændring i lægemiddelforbrug efter år 1	Ens for begge arme (men stadiespecifikt)	Usikkerhed om forbrug af parenteral prostanoïdbehandling efter år 1	6,19	■	■



Cost-utility analyse af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling

Resultaterne af CUA af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling vurderes at være robust over ændringer i modellen. Generelt estimeres, at ændring i indledende patientfordeling, nytteværdier, antagelsen om, at patienter efter uge 24 fastholdes i samme risikostratum som de har opnået ved uge 24, samt anvendelse af HR=1 for indlæggelse ved forværring af PAH resulterer i en ICER fra ca. [redacted] til [redacted] DKK/QALY. Hvis ændringer i lægemiddelforbrug i kontrolarmen sættes lig ændringerne i interventionsarmen (men stadig er stadiespecifikke), medfører det en ICER på [redacted] DKK/QALY. Inkludering af behandlingsophør ved sotatercept medfører en ICER på [redacted] DKK/QALY.

Tabel 57. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalyserne, DKK (cost-utility analyse af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling)

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement eller QALY	Inkrement eller omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalyse n)
Hovedanalyse			5,13	[redacted]	[redacted]
Indledende patientfordeling (ved modellens start)	Medicinrådet anvender en fordeling, hvor ingen patienter i stadierne "lav" og "intermediær-lav" opstartes på sotatercept.	Det er usikkert, hvordan patienterne vil fordele sig på tværs af helbredsstadierne ved modellens start.	5,29	[redacted]	[redacted]
Behandlingsophør ved sotatercept	Inkluderes baseret på STELLAR data	Der forventes behandlingsophør i dansk klinisk praksis	5,04	[redacted]	[redacted]
Nytteværdier	Baseret på samlet studier	Usikkerhed i estimater for ZENITH-studiet på trods af mere alvorlige patienter	5,01	[redacted]	[redacted]
HR for indlæggelse ved forværring af PAH	HR sættes lig 1	Ansøger præsenterer ikke data for de benyttede HR-værdier	5,04	[redacted]	[redacted]



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement eller QALY	Inkrement eller omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Transitionssandsynligheder efter uge 24	Patienter forbliver i samme risikostadium efter uge 24 som de har opnået ved uge 24,	Usikkerhed om udvikling efter uge 24	3,43	■	■
Ændring i lægemiddelforbrug efter år 1	Ens for begge arme	Usikkerhed om forbrug af parenteral prostanoïdbehandling efter år 1	5,13	■	■

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tablet 58 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER(s) for cost-utility-analyserne og de inkrementelle lægemiddeldomkostninger for omkostningsanalyserne uden ligeværdighed. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tablet 58. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER'er for cost-utility-analyser og inkrementelle omkostninger for omkostningsanalyser

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
CUA'er: Antagelse om at risikotransitionerne er de samme efter uge 24 som perioden mellem uge 12 og 24	Det antages, at risikotransitionerne er de samme efter uge 24 som perioden mellem uge 12 og 24. Det er meget usikkert, om det er tilfældet for PAH-patienter.	Resultaterne er følsomme over for antagelsen om, at risikotransitionerne efter 24 er de samme som i perioden fra uge 12 til 24. Ved ændring til, at patienterne efter uge 24 forbliver i det risikostadium, som de har opnået ved uge 24,



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
		bliver ICER'en 958.000 DKK/QALY.
CUA'er: Mortalitetsmodellering via risikostrata	COMPERA-baseret risikostratificering er veldokumenteret som et prognostisk redskab i PAH, idet både enkeltmålinger af risikostratum og ændringer over tid er tydeligt associeret med mortalitet. Der foreligger imidlertid ikke dokumentation for, at ændringer i risikostrata kan anvendes som et valideret surrogatmål for mortalitet. Eventuelle antagelser om overlevelse baseret på risikoforbedring er derfor behæftet med væsentlig usikkerhed.	Modellen bygger på disse risikostrata og den antagelse, at mortalitetsrisiko kan kobles direkte til ændringer i disse strata. Medicinrådet kan ikke belyse usikkerheden ved denne antagelse på en kvalificeret måde.
CUA'er + omkostningsanalyser: Ophør med prostanoid-behandling	Forsøg på seponering af prostanoider er relevant for sotatercept-behandlede patienter, der opnår lavt risikostratum. Det er dog usikkert, i hvilket omfang seponering af prostanoider succesfuldt kan lade sig gøre. Publicerede estimater for succesfuld seponering er baseret på få patienter og kort opfølgningstid.	Hvis ændringer i lægemiddelforbrug i kontrolarmen sættes lig ændringerne i interventionsarmen (men stadig er stadiespecifikke), medfører det en ICER på 658.000 DKK/QALY. Inkludering af behandlingsophør ved sotatercept medfører en ICER på 418.000 DKK/QALY.
CUA'er + omkostningsanalyser: Behandlingseskalering	Behandlingseskalering er relevant for patienter, der er i intermediaært-højt eller højt risikostratum. Omkostningerne ved denne behandlingseskalering er indarbejdet i den sundhedsøkonomiske model, men det er usikkert, om andelen med behandlingseskalering forbliver konstante. Derudover er det usikkert, i hvilket omfang behandlingseskalerings	



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	effekt er afspejlet i risikotransitionerne.	
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Der er grundlæggende strukturelle usikkerheder, der ikke kan belyses med scenarier og/eller følsomhedsanalyser	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 100 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med sotatercept, og at det antal vil stige med 10 % om året.

Ansøger antager, at markedsoptaget vil være 25 % det første år, hvorefter det forventes at stige til 50 % i år to og herefter 70 %, 80 % og 90 % i hhv. år tre, fire og fem. Det skyldes, at implementeringen af behandlingen med sotatercept vil strække sig over nogle år.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet er enig i ansøgers antagelse af, at der samlet set er omkring 100 nuværende patienter med den pågældende indikation, samt at cirka 10 nye patienter årligt forventes at være kandidater til behandling med sotatercept inden for indikationen.

Medicinerådet vurderer videre, at ca. 40 % af kandidater (40 patienter) vil være patienter, som for nuværende er i 3-stofsbehandling, og derfor vil modtage sotatercept i tillæg til dette. De resterende 60 patienter, udgøres af patienter i 2-stofsbehandling, hvor 20 patienter, modtager behandling med selexipag, 16 modtager treprostinil (Remodulin via LenusPro) og 24 modtager treprostinil (tresuvi via ekstern pumpe).



Tabel 59. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år i Cost-utility analyse af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene

t	År 1*	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
sotatercept+BGT	10	■	■	■	■
Placebo+BGT	30	■	■	■	■
Anbefales ikke					
Placebo+BGT	40	■	■	■	■

* incidente og prævalente

Tabel 60. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år i cost-utility analyse af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling alene

	År 1*	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
sotatercept+BGT	5	■	■	■	■
Selexipag+BGT	15	■	■	■	■
Anbefales ikke					
Selexipag+BGT	20	■	■	■	■

* incidente og prævalente

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Cost-utility analyse af sotatercept + 3-stofsbehandling vs. 3-stofsbehandling alene

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af sotatercept vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 i CUA-hovedanalyse 1. Resultatet er præsenteret i Tabel 61.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 15,9 mio. DKK i år 5.



**Tabel 61. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal-
CUA-hovedanalyse 1**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Cost-utility analyse af sotatercept + 2-stofsbehandling vs. selexipag + 2-stofsbehandling
Medicinrådet estimerer, at anvendelse af sotatercept vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 i CUA-hovedanalyse 2. Resultatet er præsenteret i Tabel 62.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 6,9 mio. DKK i år 5.

**Tabel 62. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal-
CUA-hovedanalyse 2**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



11. Referencer

1. Reinders S, Didden E-M, Ong R. Survival, morbidity, and quality of life in pulmonary arterial hypertension patients: a systematic review of outcomes reported by population-based observational studies. *Respir Res.* 2024;25(1):373.
2. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. Bd. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2019.
3. Kim NH, Fisher M, Poch D, Zhao C, Shah M, Bartolome S. Long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension by functional class: a meta-analysis of randomized-controlled trials and observational registries. *Pulm Circ.* 2020;10(4):1–10.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Bd. 43, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2022. s. 3618–731.
5. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing Z-C, Mathai SC, Tamura Y, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal.* 2024;2401325.
6. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2023;42(1):102–14.
7. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin V V., et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(16):1478–90.
8. Humbert M, McLaughlin V V., Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *New England Journal of Medicine.* 2025;392(20):1987–2000.
9. McLaughlin V V., Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, et al. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. *New England Journal of Medicine.* 2025;393(16):1599–611.
10. Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, et al. A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA. *European Respiratory Journal.* 2025;66(1).



11. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2522–33.
12. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grünig E, et al. Three-Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(14):1393–403.
13. Howard LS, Rosenkranz S, Frantz RP, Hemnes AR, Pfister T, Hsu Schmitz SF, 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):407–18.
14. Olsson KM, Fuge J, Park D-H, Kamp JC, Hoeper MM. Withdrawal of prostacyclin pathway therapies after initiation of sotatercept treatment in patients with pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2025;65(6):2500064.
15. Schulz KF, Chalmers Iain, Hayes RJ, Altman DG, Centre C, Schulz E. Empirical Evidence of Bias Dimensions of Methodological Quality Associated With Estimates of Treatment Effects in Controlled Trials [internet]. Tilgængelig fra: <http://jama.jamanetwork.com/>
16. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*. 2013;22(130):487–94.
17. Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, Appleby DH, Blank K, Grinnan D, 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):1070–9.
18. Preston IR, Badesch D, Ghofrani H-A, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, Hoeper MM, et al. A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA. *European Respiratory Journal*. 2025;66(1):2401435.
19. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *European Respiratory Journal*. 2022;59(6).
20. Girgis RE, Manandhar-Shrestha NK, Krishnan S, Murphy ET, Loyaga-Rendon R. Predictors of early mortality after lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2024;14(2).
21. Davies EW, Llewellyn S, Beaudet A, Kosmas CE, Gin-Sing W, Doll HA. Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Patient Preference Adherence*. 2018;Volume 12:1079–88.



22. Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennisson C, et al. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(2):211–29.
23. White RJ, Vizza D, Klok R, Harley J, Small M, Lautsch D. Health-related quality of life and symptom concordance between patients and physicians in pulmonary arterial hypertension in the United States, Europe, and Japan. *Respir Med*. 2025;237:107869.
24. Pizzicato LN, Nadipelli VR, Governor S, Mao J, Lanes S, Butler J, et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource utilization, and cost among adults with pulmonary arterial hypertension in the United States. *Pulm Circ*. 2022;12(2).



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende pulmonal arteriel hypertension

Formand

Søren Mellemkjær
Overlæge

Indstillet af

Region Midtjylland

Medlemmer

Ulrik Christiansen
Overlæge

Udpeget af

Region Nordjylland

Gro Egholm
Overlæge

Region Syddanmark

Martin Frydland
Læge

Region Sjælland

Mads Kristian Ersbøll (næstforperson)
Overlæge

Region Hovedstaden

Henrik Horwitz
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Line Jarvig
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Udpegning i bero

Danske Patienter



13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	24. juni 2026	Revurderet på baggrund af ny pris og nye data.
1.0	26. februar 2025	Godkendt af Medicinrådet.



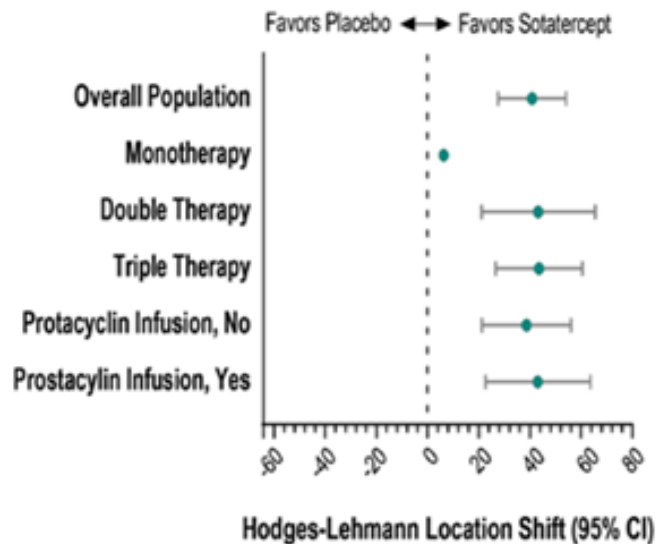
14. Bilag

14.1 Bilag A

Subgruppe-analyser fra STELLAR

6MWD

Der ses ensartede resultater for den fulde population og subpopulationen med 3-stofs-baggrundsbehandling Figur 27. Effekten synes dog større i funktionsklasse III (HL=61,7 meter, 95% CI: 40,9 ; 82,6) end i funktionsklasse II (HL=21,7, 95% CI: 6,6 ; 36,7). Andelen med manglende målinger var 8,3 % i placebo-armen og 3,7 % i sotatercept-armen.

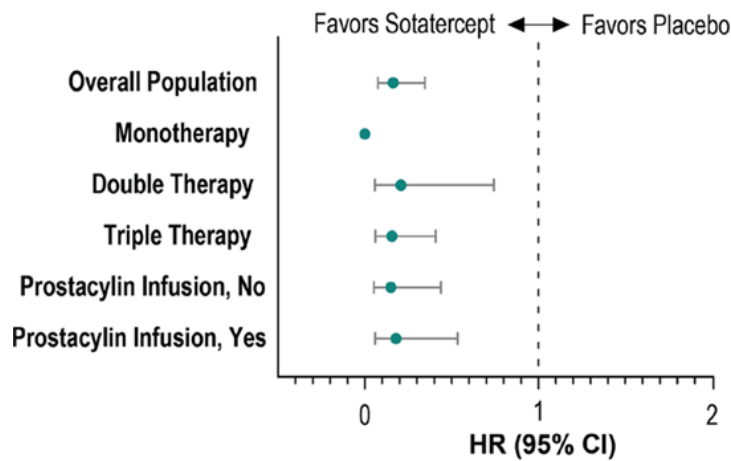


Figur 27. Hodges-Lehmann lokationsskift for 6MWD (6-minutters gangdistance) i subpopulationer defineret ved baseline baggrundsbehandling

Bemærk, at der var meget få deltagere med monoterapi, og der er stor usikkerhed om punktestimatet, selvom der ikke er angivet et konfidensinterval

Tid til klinisk forværring eller død

Der ses ensartede resultater for den fulde population og subpopulationen med 3-stofs-baggrundsbehandling (Figur 28).

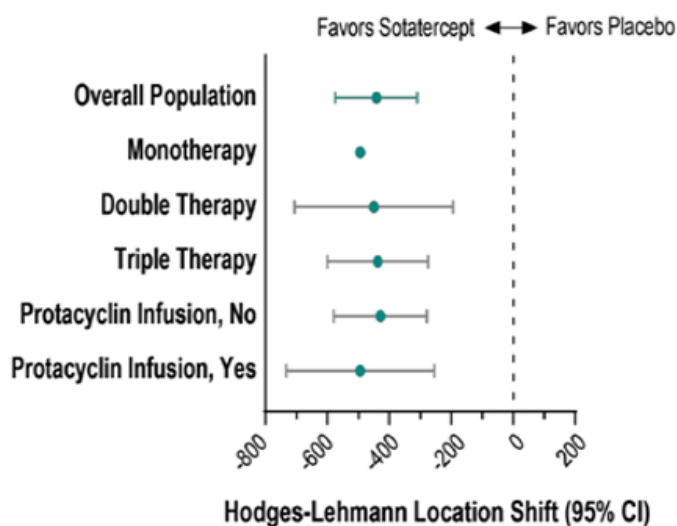


Figur 28. Hazard ratio (HR) for klinisk forværring eller død i sub-populationer defineret ved baseline baggrundsbehandling*

*Bemærk, at der var meget få deltagere med monoterapi, og der er stor usikkerhed om punktestimatet, selvom der ikke er angivet et konfidensinterval

NT-proBNP

Der ses ensartede resultater for den fulde population og subpopulationen med 3-stofs-baggrundsbehandling (Figur 29). Andelen med manglende måling var 15,0 % i placebo-armen og 9,2 % i sotatercept-armen

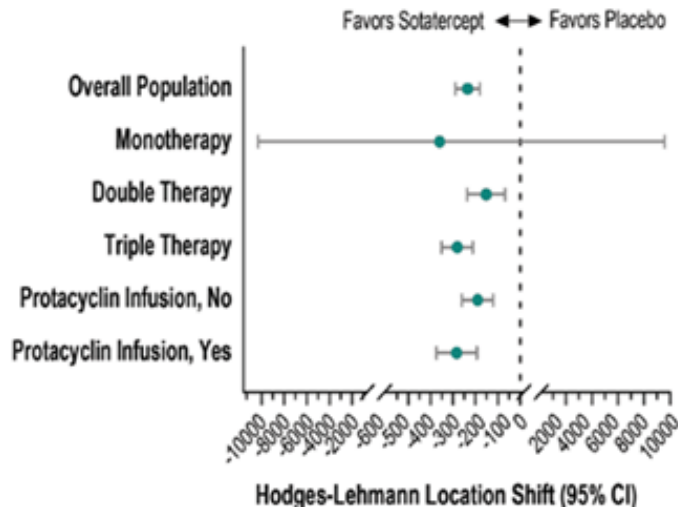


Figur 29. Hodges-Lehmann lokationsskift for NT-proBNP i sub-populationer defineret ved baseline baggrundsbehandling*

*Bemærk at der var meget få deltagere med monoterapi, og der er stor usikkerhed om punktestimatet, selvom der ikke er angivet et konfidensinterval

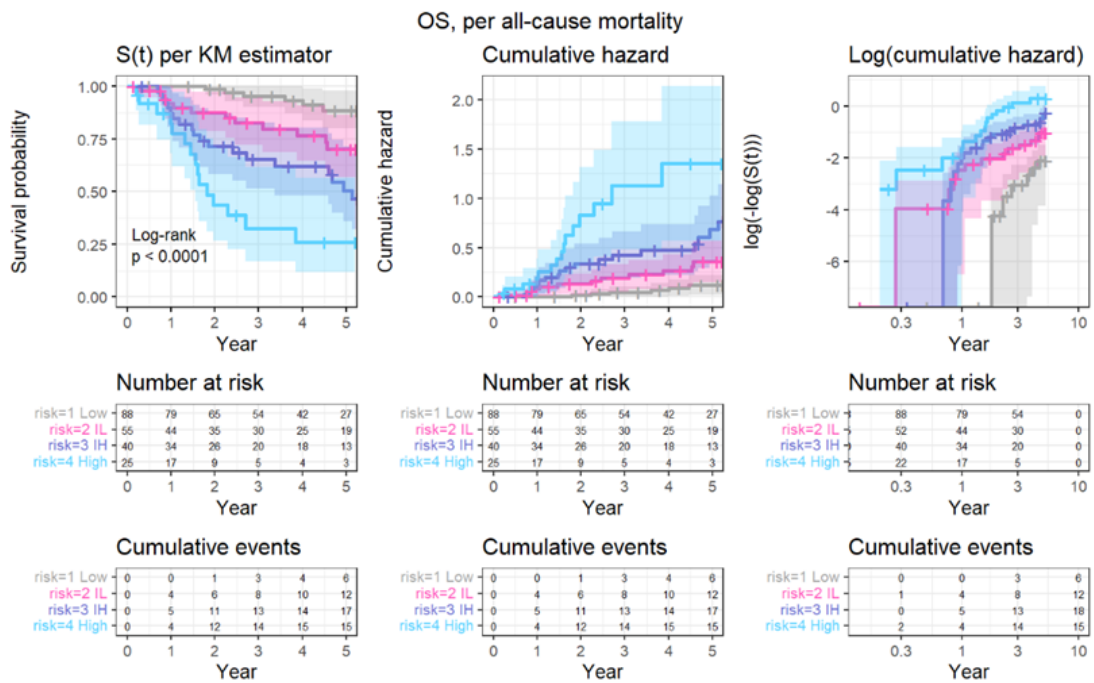


PVR

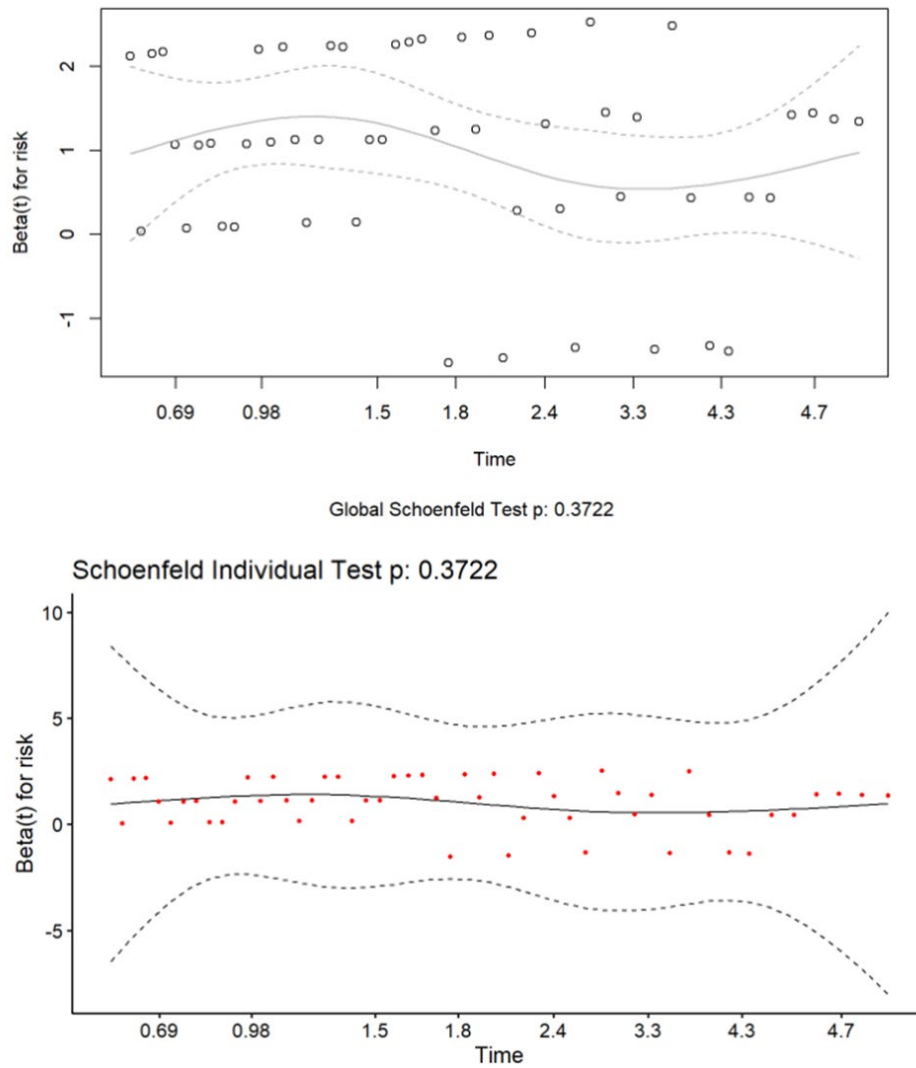


Figur 30. Hodges-Lehmann lokationsskift for NT-proBNP i sub-populationer defineret ved baseline baggrundsbehandling

14.2 Bilag B



Figur 31. Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Rosenkranz et al. (2023)

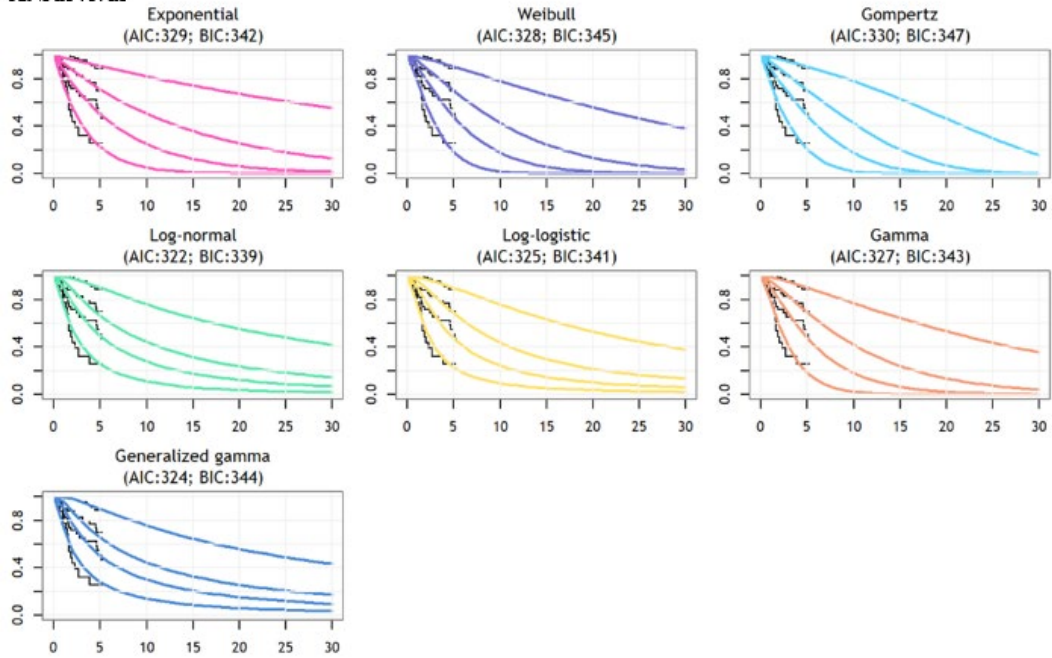


Figur 32. Schoenfeld-test og residualer for Rosenkranz et al. (2023)

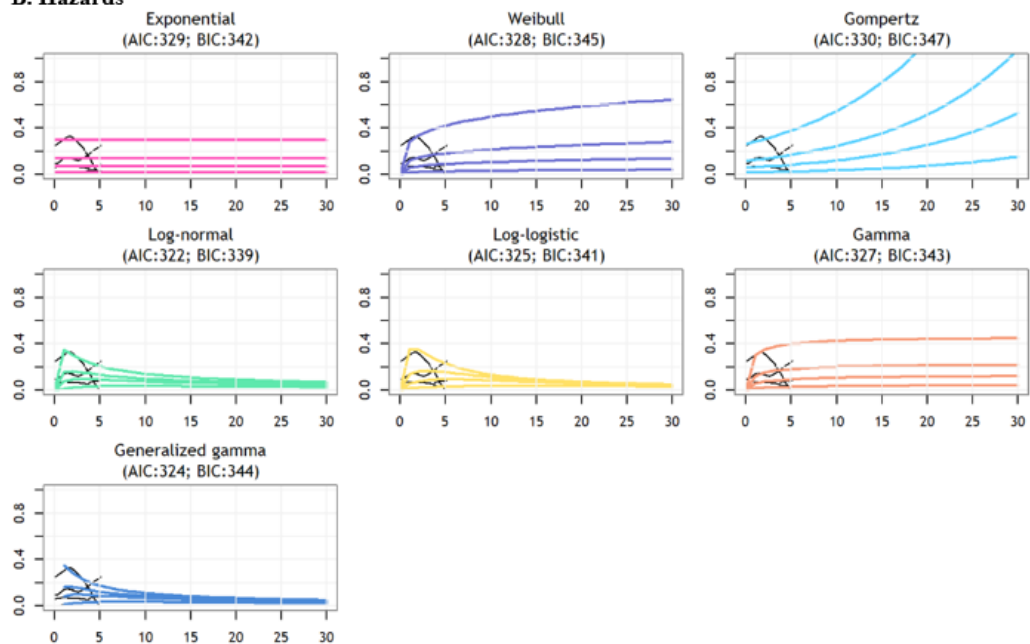


14.3 Bilag C

A. Survival



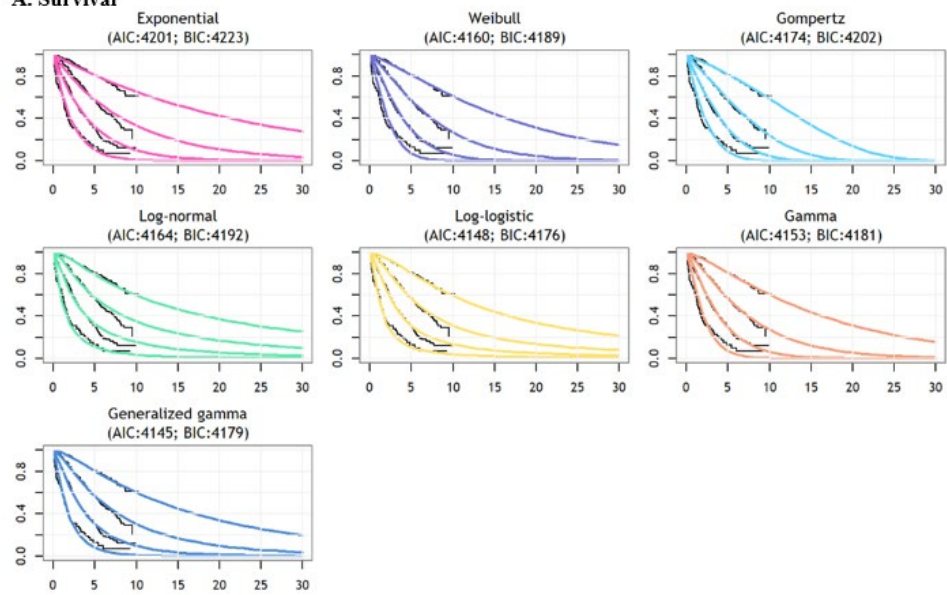
B. Hazards



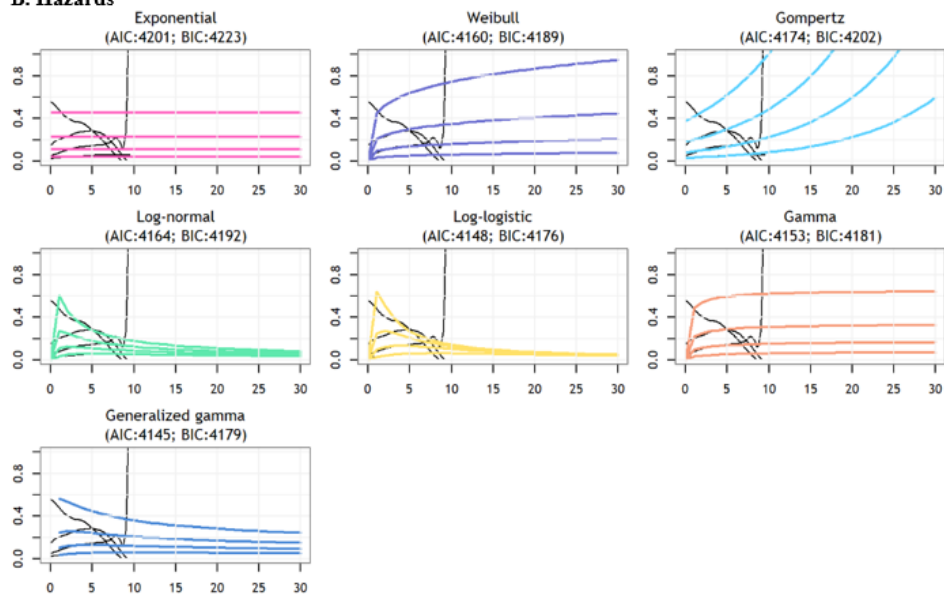
Figur 33. Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots



A. Survival



B. Hazards

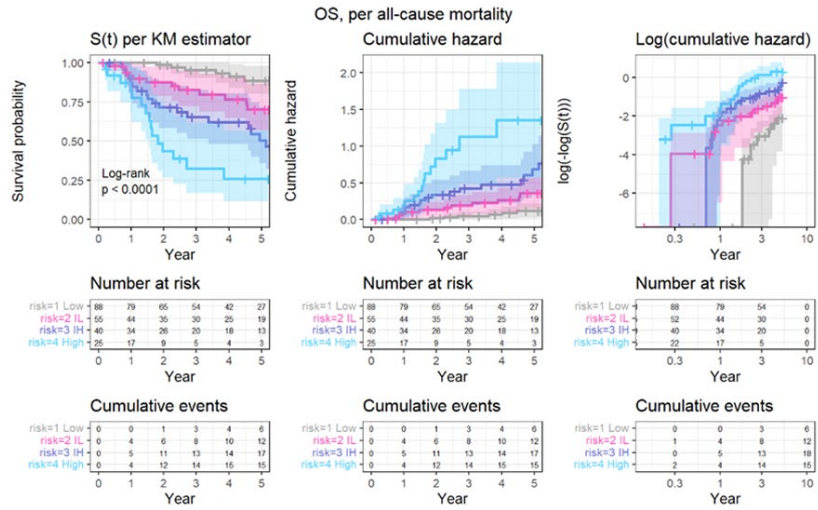


Figur 34 Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Bouckly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots



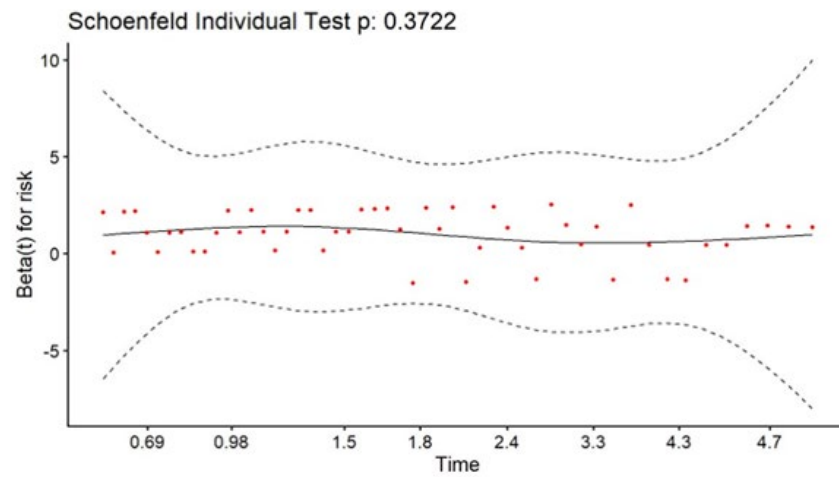
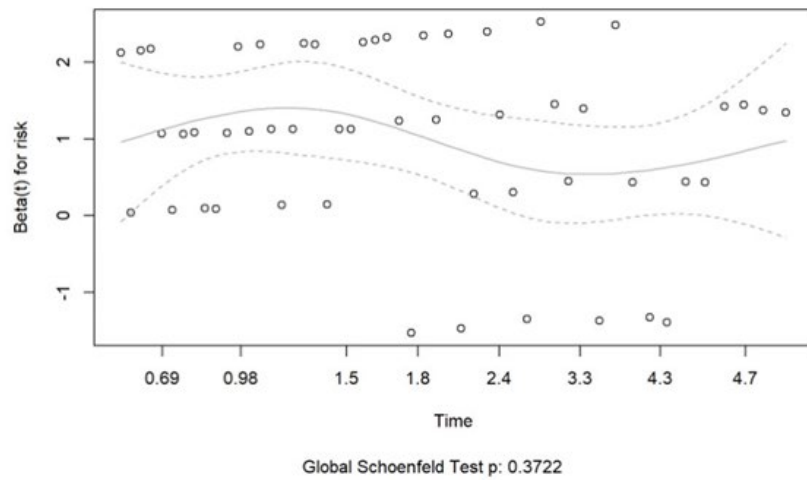
14.4 Bilag D

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

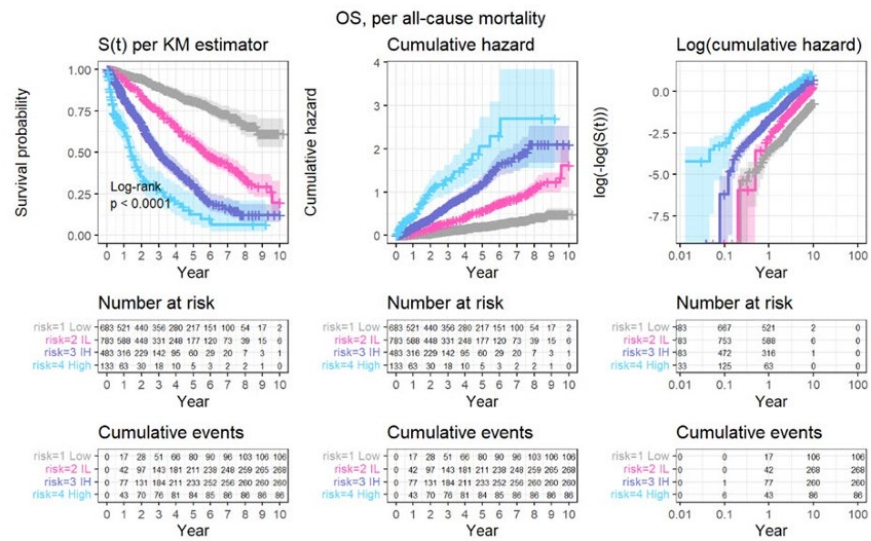




Figur 42. Schoenfeld-test og residualer for Rosenkranz et al. (2023) [50]

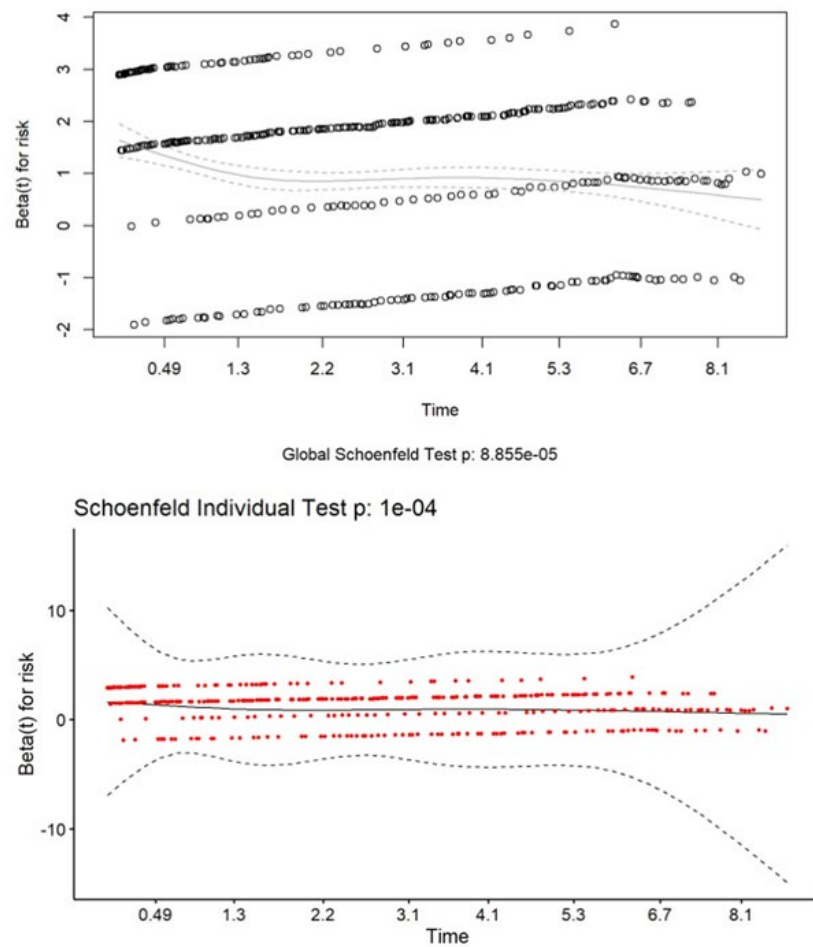


Figur 43. Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Boucly et al. (2022)





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



14.5 Bilag E

Tabel 63. Transitionssandsynligheder i STELLAR-studiet baseret på individer uden manglende målinger af 6MWD, NT-proBNP og WHO FC

Transition	Sotatercept + BGT				BGT alene			
	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko
Fra lav risiko til								
Uges 0 to 3	93,5%	6,5%	0,0%	0,0%	93,0%	7,0%	0,0%	0,0%
Uges 3 to 12	90,7%	9,3%	0,0%	0,0%	77,5%	22,5%	0,0%	0,0%
Uge 12 to 24	94,5%	5,5%	0,0%	0,0%	87,5%	10,0%	2,5%	0,0%
Uge 24+**	94,5%	5,5%	0,0%	0,0%	87,5%	10,0%	2,5%	0,0%
Fra intermediær-lav risiko til								



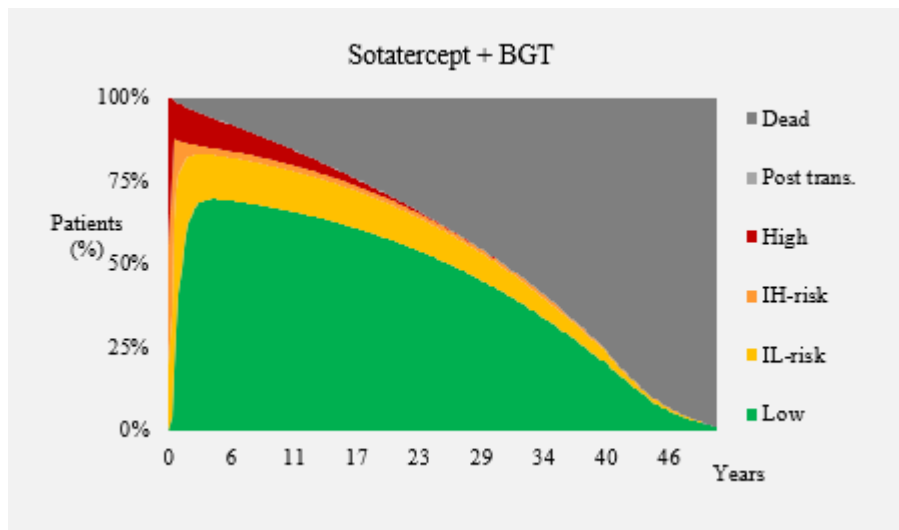
Transition	Sotatercept + BGT				BGT alene			
	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko
Uge 0 to 3	21,7%	76,7%	1,7%	0,0%	8,3%	80,0%	11,7%	0,0%
Uge 3 to 12	36,5%	59,6%	3,8%	0,0%	13,0%	79,6%	7,4%	0,0%
Uge 12 to 24	29,2%	62,5%	8,3%	0,0%	11,7%	71,7%	15,0%	1,7%
Uge 24+	29,2%	62,5%	8,3%	0,0%	11,7%	71,7%	15,0%	1,7%
Fra intermediær-høj risiko til								
Uge 0 to 3	0,0%	44,7%	52,6%	2,6%	0,0%	13,2%	86,8%	0,0%
Uge 3 to 12	10,0%	35,0%	55,0%	0,0%	0,0%	19,4%	72,2%	8,3%
Uge 12 to 24	0,0%	54,5%	45,5%	0,0%	0,0%	12,0%	72,0%	16,0%
Uge 24+	0,0%	54,5%	45,5%	0,0%	0,0%	12,0%	72,0%	16,0%
Fra høj risiko til								
Uge 0 to 3	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%
Uge 3 to 12	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%
Uge 12 to 24	0,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Uge 24+	0,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	0,0%	0,0%	100%

Tabel 64. Transitionssandsynligheder i ZENITH-studiet baseret på individer uden manglende målinger af 6MWD, NT-proBNP og WHO FC

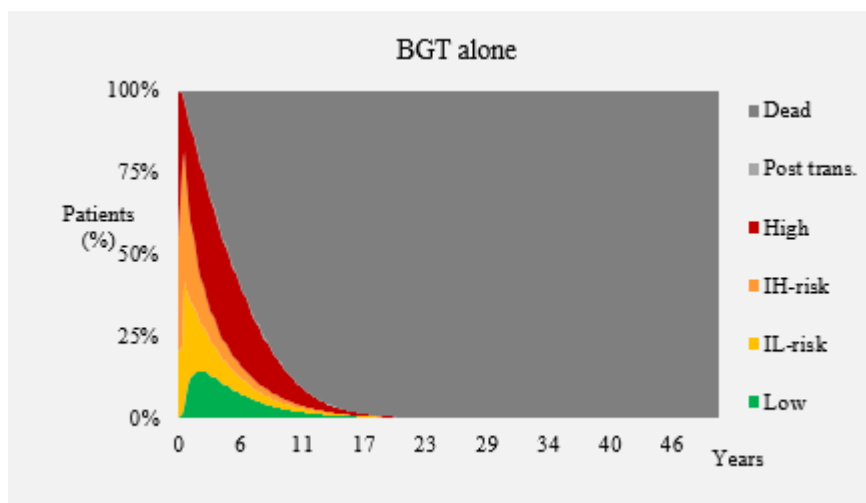
Transition	Sotatercept + BGT				BGT alene			
	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko
Fra lav risiko til								
Uges 0 to 3	0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	0,0%	0,0%
Uges 3 to 12	0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	0,0%	0,0%
Uge 12 to 24	0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	0,0%	0,0%
Uge 24+**	0%	0,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%	0,0%	0,0%
Fra intermediær-lav risiko til								
Uge 0 to 3	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	33,3%	66,7%	0,0%
Uge 3 to 12	33,3%	60,0%	6,7%	0,0%	16,7%	50,0%	33,3%	0,0%
Uge 12 to 24	25,9%	66,7%	7,4%	0,0%	22,2%	44,4%	22,2%	11,1%
Uge 24+	25,9%	66,7%	7,4%	0,0%	22,2%	44,4%	22,2%	11,1%
Fra intermediær-høj risiko til								
Uge 0 to 3	3,3%	19,7%	75,4%	1,6%	0,0%	7,5%	82,1%	10,4%
Uge 3 to 12	7,8%	41,2%	51,0%	0,0%	0,0%	16,4%	69,1%	14,5%
Uge 12 to 24	0,0%	38,5%	53,8%	7,7%	2,4%	12,2%	73,2%	12,2%
Uge 24+	0,0%	38,5%	53,8%	7,7%	2,4%	12,2%	73,2%	12,2%
Fra høj risiko til								
Uge 0 to 3	0,0%	0,0%	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%	60,0%	40,0%
Uge 3 to 12	0,0%	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	9,1%	54,5%	36,4%



Transition	Sotatercept + BGT				BGT alene			
	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær-lav risiko	Intermediær-høj risiko	Høj risiko
Uge 12 to 24	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%
Uge 24+	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	100%	0,0%



Figur 35 Andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus (uden half-cycle correction) for sotatercept + BGT (ved anvendelse af transitionssandsynligheder fra STELLAR-studiet)



Figur 36 Andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus (uden half-cycle correction) for BGT alene (ved anvendelse af transitionssandsynligheder fra STELLAR-studiet)



14.6 Bilag F

Helbredsrelateret livskvalitet ved sygdomsspecifikt instrument: *PAH-SYMPACT Physical Impact*

PAH-SYMPACT er et spørgeskema, hvor patienter svarer på 23 spørgsmål om PAH-symptomer og betydningen (*impact*) af PAH baseret på henholdsvis de sidste 24 timer og de sidste 7 dage. For hvert spørgsmål gives en score fra 1 til 4 (med undtagelse af ét spørgsmål, hvis score er fra 0 til 1), hvor højere scorer er værre. Der udregnes en gennemsnitlig score for hvert domæne (*Physical Impact*, *Cardiopulmonal Impact*, *Cognitive/Emotional Impact* og *Cardiovascular Impact* [ikke rapporteret]). Der er rapporteret PAH-sympact data fra STELLAR og HYPERION, men ikke ZENITH.

Placebo-sammenligning fra STELLAR

Fra baseline til uge 24 var der en ændring i medianscoren for *PAH-SYMPACT Physical Impact* på 0,01 i placebo-armen og på -0,13 i sotatercept-armen, og HL-lokationsskiftet var på -0,26 (95 % CI: -0,49; -0,08). Andelen med manglende besvarelse var 42,5 % i placebo-armen og 47,2 % i sotatercept-armen.

Placebo-sammenligning fra HYPERION

Resultater fra HYPERION ses i Tabel 65.

Tabel 65. PAH SYMPACT, physical impact, HYPERION

	Sotatercept (N = 160)	Placebo (N=160)
Physical Impacts		
Baseline		
n	128	135
Mean (SD)	1.3 (0.76)	1.3 (0.80)
Median	1.3	1.3
Min, Max	0.0, 3.6	0.0, 3.3
Missing	32	25
Week 24		
n	91	95
Mean (SD)	1.0 (0.71)	1.2 (0.86)
Median	0.9	1.1
Min, Max	0.0, 3.1	0.0, 3.3
Missing	69	65
Change from baseline at Week 24		
n	82	85
Mean (SD)	-0.2 (0.65)	-0.0 (0.66)
Median	-0.1	0.0
Min, Max	-2.1, 1.7	-2.1, 2.0
Missing	78	75

Helbredsrelateret livskvalitet ved sygdomsspecifikt instrument: *PAH-SYMPACT Cardiopulmonal Symptoms*

Placebo-sammenligning fra STELLAR

Fra baseline til uge 24 var der en ændring i medianscoren for *PAH-SYMPACT Cardiopulmonal Symptoms* på -0,01 i placebo-armen og på -0,12 i sotatercept-armen, og



HL-lokationsskiftet var på -0,13 (95% CI: -0,26 ; -0,01). Andelen med manglende besvarelse var 41,9 % i placebo-armen og 41,1 % i sotatercept-armen

Placebo-sammenligning fra HYPERION

Resultater fra HYPERION ses i Tabel 66.

Tabel 66. PAH SYMPACT, cardiopulmonal symptoms, HYPERION

Cardiopulmonary Symptoms		
Baseline		
n	109	114
Mean (SD)	1.0 (0.54)	1.0 (0.53)
Median	0.9	1.0
Min, Max	0.0, 2.9	0.0, 2.4
Missing	51	46
Week 24		
n	94	99
Mean (SD)	0.8 (0.45)	0.9 (0.54)
Median	0.7	0.8
Min, Max	0.0, 2.4	0.0, 2.2
Missing	66	61
Change from baseline at Week 24		
n	75	79
Mean (SD)	-0.2 (0.31)	-0.1 (0.34)
Median	-0.2	-0.1
Min, Max	-1.4, 0.5	-1.0, 0.9
Missing	85	81

Helbredsrelateret livskvalitet ved sygdomsspecifikt instrument: PAH-SYMPACT Cognitiv/Emotional Impact

Placebo-sammenligning fra STELLAR

Fra baseline til uge 24 var der ingen ændring i medianscoren for *PAH-SYMPACT Cognitiv/Emotional Impact* i placebo-armen eller sotatercept-armen, og HL-lokationsskiftet var på -0,16 (95% CI: -0,40 ; 0,08). Andelen med manglende besvarelse var 42,5 % i placebo-armen og 47,2 % i sotatercept-armen

Placebo-sammenligning fra HYPERION

Resultater fra HYPERION ses i Tabel 67



Tabel 67. PAH-SYMPACT Cognitiv/Emotional Impact, HYPERION

Cognitive/Emotional Impacts		
Baseline		
n	128	135
Mean (SD)	0.9 (0.78)	1.0 (0.75)
Median	0.8	0.8
Min, Max	0.0, 3.8	0.0, 3.3
Missing	32	25
Week 24		
n	91	95
Mean (SD)	0.8 (0.65)	1.0 (0.80)
Median	0.8	0.8
Min, Max	0.0, 3.3	0.0, 3.0
Missing	69	65
Change from baseline at Week 24		
n	82	85
Mean (SD)	-0.0 (0.62)	-0.1 (0.69)
Median	0.0	0.0
Min, Max	-1.8, 1.8	-2.0, 1.3
Missing	78	75

14.7 Bilag G

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

	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)
Height (cm)						
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	
Weight (kg)						
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
BMI (kg/m²)			
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			

14.8 Bilag H

Tabel 68. Andel af lægemidler anvendt i Medicinrådets analyser efter år 1 (CUA 2)

Lægemiddel	Sotatercept+ 2-stofsbehandling				Selexipag + 2-stofsbehandling			
	lav risiko	Intermediær -lav risiko	Intermediær -høj risiko	Høj risiko	lav risiko	Intermediær -lav risiko	Intermediær -høj risiko	Høj risiko
Treprostinil (Remodulin)	0%	0%	17%	27%	0%	0%	27%	41%
Treprostinil (Tresuvi)	0%	0%	25%	40%	0%	0%	40%	59%
Selexipag	0%	0%	21%	33%	100%	100%	33%	0%

* Estimaterne er baseret på erfaring fra dansk klinisk praksis, samt en antagelse om, at 37 % ophører med treprostinil efter opstart af sotatercept, i overensstemmelse med data fra et tysk center, der deltog i SOTERIA [14]