

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedr. sotatercept til behandling af pulmonal arteriel hypertension hos voksne patienter i funktionsklasse II og III

*Vers. 1.0*



# Bilagsoversigt

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

DATO: 29. januar 2025

Til: Medicinrådet, att. Kim Blond og Jeppe Rasmussen, Dampfærgevej 21-23, 3. sal, 2100 København Ø

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

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

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

Indledningsvist vil vi kvittere for et godt samarbejde med sekretariatet. Da der er tale om et terapiområde, hvortil der i en længere årrække ikke har været udviklet nye behandlinger, har der først skullet oprettes et nyt fagudvalg og af naturlige årsager været en række elementer, der undervejs i processen har skullet forventningsafstemmes. Vi har i den forbindelse oplevet en konstruktiv og åben dialog med sekretariatet, hvilket har medvirket til en hurtig afklaring af spørgsmål og misforståelser og derved en behandling af ansøgningen uden clock-stop.

Det konstruktive samarbejde med sekretariatet er medvirkende til, at Danmark har muligheden for at være blandt de første lande, der ibrugtager den første reelle sygdomsmodificerende behandling til en sjælden, men meget alvorlig, progressiv lungesygdom. 5-års overlevelsen er i dag på 65 %, men der ses fortsat tilfælde, hvor PAH rammer helt unge mennesker og har fatale konsekvenser indenfor en kort tidshorisont. Dette understreger det store kliniske behov for nye behandlinger, der er målrettet sygdommen PAH fremfor symptomatisk lindring.

Ved behandling med sotatercept forbedres PAH-patienternes mortalitetsrisiko og sygdomsbyrde i en hidtil uset grad, hvorfor sotatercept også blev tildelt "Fast-track" evaluering for at afhjælpe det betydelige medicinske behov ved PAH. Desuden blev sotatercept tildelt "Breakthrough Therapy Designation" og "Orphan Drug Designation" af FDA samt "Priority Medicines Designation" og "Orphan Drug Designation" af EMA. I de kliniske studier sås en så tydelig og hurtig effekt ved sotatercept, at både hhv. ZENITH- og HYPERION-studiet blev stoppet og unblinded af etiske hensyn for at give alle patienter i studierne adgang til at blive behandlet med sotatercept.

De betydelige behandlingsmæssige gevinster ved sotatercept kommer desuden til udtryk i den sundhedsøkonomiske analyse, der viser at sotatercept giver patienterne både markant længere levetid og bedre livskvalitet (6,44 vundne leveår og 5,3 QALY sammenlignet med baggrundsterapi alene).

Vi er således enige i **hovedkonklusionen i vurderingsrapporten** om, at sotatercept har vist en overbevisende klinisk effekt ved stoffets evne til at skabe signifikant forbedring på 8 ud af 9 PAH-relevante endepunkter. Det skal hertil bemærkes, at de signifikante forbedringer, som patienterne på sotatercept oplevede, blev opnået *udover* deres underliggende baggrundsterapi bestående af 2-stofs- eller 3-stofsbehandling.

Vi vil desuden kvittere for, at man i vurderingsrapporten har brugt energi på at belyse gevinsterne ved at behandle med sotatercept indenfor subgrupper, herunder effekten af sotatercept hos patienter i 2-stofsbehandling. Med sotatercept har man netop mulighed for at introducere en behandling, der gennem en sygdomsrelevant virkningsmekanisme bremser den patologiske tillukning af de pulmonale arterier, som er prognostisk relevant uanset niveauet af baggrundsterapi. For 2-stofspatientens liv med sygdommen har man foruden den prognostiske gevinst ved sotatercept, således også mulighed for at udskyde eller helt forhindre iværksættelse af prostacyclin-behandling, som i dag er forbundet med væsentlige gener, herunder en livsomvæltende behandlingsbyrde ved administrationen gennem eksterne eller interne pumper. Sotatercept administreres ved subkutan injektion hver 3. uge godkendt til hjemme-/selv-administration.

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

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

- Det konkluderes, at sotatercept har betydelige gavnlige effekter ift. nuværende standardbehandling på PAH-relevante endepunkter: mortalitetsrisiko, forekomsten af kliniske hændelser (inklusive død), patienternes træningskapacitet og symptombyrde samt parametre, der afspejler hjertefunktion, hæmodynamik og livskvalitet.
- Det konkluderes også, at de signifikante effekter, man ser med sotatercept ift. nuværende standardbehandling, er konsistent uanset mængden af øvrig PAH-behandling.
- Det anføres i vurderingsrapporten, at det er usikkert at foretage evidensdrevne sammenligninger for mindre subgrupper, hvor særligt patienternes baggrundsbehandlingerne afviger markant. Dette bør dog ikke have indflydelse på vurderingen af sotatercept, da PAH er en sjælden sygdom, hvor der er mangel på optimale behandlingstilbud, som kan stoppe sygdomsprogressionen, hvad enten man er 2-stofs eller 3-stofspatient. Nuværende behandlingsmulighed til 2-stofspatienter er alene symptomatisk behandling med enten selexipag eller parental prostacyclin. Danske specialister ser ikke overbevisende effekter med selexipag, ligesom de oplever udfordringer med den nødvendige kontinuerlige pumpe-infusion af parentale prostacycliner. Med sotatercept vil der være en tredje mulighed for 2-stofspatienter der – i modsætning til de nuværende behandlingstilbud – gennem en sygdomsspecifik virkningsmekanisme har vist klinisk dokumenteret effekt på stort set alle PAH-relevante endepunkter uafhængigt af baggrundsterapi og komorbiditeter.
- Sotatercept mindsker forventeligt mortaliteten hos PAH-patienter. Dette underbygges ved evidens for forbedret 'Time To Clinical Worsening' (TTCW) med en uhørt signifikant hazard ratio på 0.16 (uafhængigt af baggrundsterapi). Samtidig er der en signifikant forbedring på endepunkter, der knytter sig til patienternes overlevelsesprognose (forbedring i MCI og lav French Risk Score), hvilket ikke er omtalt i Medicinrådets rapport. Historisk set findes der ikke mortalitetsstudier for PAH, og studiet, hvor man følger langtidseffekten af sotatercept (SOTERIA-studiet), vil således være det første.

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

- Sotatercept giver patienterne både længere levetid og bedre livskvalitet (6,44 vundne leveår og 5,3 QALY ift. baggrundsterapi alene). Det betyder, at den enkelte patient skal modtage både sotatercept og baggrundsterapi i længere tid, end hvis de blot havde modtaget baggrundsterapi. Dermed opstår der et overlevelsesparadoks, da ICER'eren aldrig vil være lav – heller ikke i en tænkt situation, hvor MSD gav sotatercept væk gratis.
- Introduktionen af sotatercept har signifikant effekt på klinisk forværring og kan dermed udskyde og forhindre dyre indlæggelser samt iværksættelse af andre omkostningstunge og livsomvæltende PAH-behandlinger, der indebærer pumpe-infusion. Sotatercept mindsker risikoen for at skulle undergå hjerte-/lungetransplantation. Et indgreb der er kompliceret og forbundet med stor risiko for den enkelte patient og høje udgifter for sundhedsvæsenet.

- [REDACTED]

### Inddragelse af alvorlighedsprincippet

Sotatercept er målrettet den underliggende sygdoms patofysiologi og er således den første behandlingsmulighed, der er rettet specifikt mod PAH og ikke blot symptomerne ved sygdommen. Vi bemærker i den forbindelse, at det i Medicinrådets notat om 'Anvendelse af alvorlighedsprincippet' fremhæves, at alvorlighedsprincippet tages i brug, når et nyt lægemiddel *"er eneste reelle sygdomsmodificerende eller kurative behandling"*. Dette er netop tilfældet for sotatercept, hvorfor vi mener, at alvorlighedsprincippet bør inddrages i Rådets beslutning om anbefaling af sotatercept som standardbehandling til PAH-patienter i funktionsklasse II og III.

Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark

T +45 88713000  
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

23.01.25

DBS/MBA

## **Forhandlingsnotat**

Dato for behandling i Medicinrådet	26.02.2025
Leverandør	MSD Danmark
Lægemiddel	Winrevair (sotatercept)
Ansøgt indikation	Behandling af pulmonal arteriel hypertension hos voksne patienter i funktionsklasse II og III
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Nyt lægemiddel

### **Prisinformation**

Amgros har forhandlet følgende pris på Winrevair (sotatercept):

Tabel 1: Forhandlingsresultat

Lægemiddel	Styrke (pakkings-størrelse)	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Forhandlet rabat ift. AIP
Winrevair	45 mg (1 stk. pulv.og sol.t.inj.op)	47.696,49	██████████	██████
Winrevair	45 mg (2 stk. pulv.og sol.t.inj.op)	95.392,98	██████████	██████
Winrevair	60 mg (1 stk. pulv.og sol.t.inj.op)	63.595,32	██████████	██████

Prisen er ikke betinget af en godkendelse af Medicinrådets anbefaling.

### Aftaleforhold

Amgros vil indgå en ibrugtagningsskiftelse med leverandøren som gælder fra 01.03.2025, og umiddelbart efter vurderingen i Medicinrådet vil der blive publiceret et udbud. Leverandøren har mulighed for at sætte prisen ned i hele aftaleperioden for ibrugtagningsskiftelsen.



### Konkurrencesituationen

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

Uptravi (selexipag) bliver i dag anvendt som 3. linje behandling og er i vurderingsrapporten komparator til Winrevair.

Tabel 2 viser lægemiddeludgifter i relation til andre lægemidler

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddeludgifter pr. patient

Lægemiddel	Styrke (pkningsstørrelser)	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. behandling/år (SAIP, DKK)
Winrevair	45 mg (1 stk.) 45 mg (2 stk.) 60 mg (1 stk.)	Startdosis 0,3 mg/kg SC efter 3 uger efterfulgt af 0,7 mg/kg hver 3 uge.	██████████ ██████████ ██████████	██████████
Uptravi (selexipag)	1.600 mg (60 stk.)	Initialt 200 mg 2 gange dagligt. Optitreres med 200 mg 2 gange dagligt for hver uge til højest tolererede dosis. Maksimalt 1600 mg dagligt.	██████████	██████████

## Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Under vurdering	<a href="#">Link til anbefaling</a>
England	Under vurdering	<a href="#">Link til anbefaling</a>
Sverige	Under vurdering	<a href="#">Link til anbefaling</a>

## Opsummering





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

## Kontaktoplysninger

Kontaktoplysninger	
Virksomhed	MSD Danmark
Navn	Maja Holm Vinfeldt
Titel	Market Access Manager
Telefonnummer	+45 28 96 24 58
E-mail	Maja.holm.vinfeldt@msd.com

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





# Indholdsfortegnelse

Kontaktoplysninger .....	1
Tabeller og figurer .....	6
Forkortelser .....	10
<b>1. Oplysninger om lægemidlet .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Oversigtstabel.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål .....</b>	<b>14</b>
3.1 Sygdommen .....	14
3.2 Patientpopulation .....	18
3.3 Nuværende behandlingstilbud .....	19
3.4 Intervention .....	23
3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis .....	25
3.5 Valg af komparator(er).....	27
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er).....	27
3.7 Relevante effektmål .....	28
3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen .....	28
<b>4. Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>	<b>38</b>
4.1 Modelstruktur .....	38
4.2 Modelkarakteristika .....	39
<b>5. Oversigt over litteratur .....</b>	<b>40</b>
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering .....	40
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet .....	41
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model .....	42
<b>6. Effekt .....</b>	<b>45</b>
6.1 Effekt af sotatercept sammenlignet med placebo til PAH-patienter i baggrundsterapi.....	45
6.1.1 Relevante studier .....	45
6.1.2 Sammenlignelighed af studier .....	49
6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier .....	49
6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling .....	50
6.1.4 Effekt – resultater pr. STELLAR .....	50
<b>7. Komparative analyser af effekt.....</b>	<b>63</b>



7.1.1	Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne.....	63
7.1.2	Syntesemetode .....	63
7.1.3	Resultater fra den komparative analyse .....	63
7.1.4	Effekt – resultater pr. [effektmål] .....	64
<b>8.</b>	<b>Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>64</b>
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen .....	64
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata .....	65
8.1.1.1	Ekstrapolering af dødelighed .....	65
8.1.2	Beregning af transitionssandsynligheder .....	67
8.2	Præsentation af effektdata fra andre kilder .....	71
8.3	Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger .....	71
8.4	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen.....	72
8.5	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier .....	72
<b>9.</b>	<b>Sikkerhed.....</b>	<b>72</b>
9.1	Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	72
9.2	Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model .....	75
<b>10.</b>	<b>Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet .....</b>	<b>77</b>
10.1	Helbredsrelateret livskvalitet [opret et underafsnit for hvert af de anvendte instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet].....	77
10.1.1	Studiedesign og måleinstrument .....	77
10.1.2	Dataindsamling .....	77
10.1.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet .....	78
10.2	Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	80
10.2.1	Beregning af nytteværdier .....	80
10.2.1.1	Mapping.....	81
10.2.2	Beregning af disutility-værdier .....	81
10.2.3	Resultater af nytteværdier.....	81
10.3	Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt.....	81
10.3.1	Studiedesign.....	82
10.3.2	Dataindsamling .....	82
10.3.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet .....	82
10.3.4	Resultater for nytteværdier .....	82
<b>11.</b>	<b>Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger .....</b>	<b>82</b>
11.1	Lægemiddelomkostninger - co-administration.....	83
11.2	Administrationsomkostninger .....	84
11.3	Omkostninger til sygdomshåndtering.....	84
11.4	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	87



11.5	Efterfølgende behandlingsomkostninger .....	88
11.6	Patientomkostninger .....	88
11.6.1	Omkostninger forbundet med behandling .....	88
11.6.2	Omkostninger forbundet med opfølgning og monitorering .....	88
11.7	Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulat rehabilitering og palliativ pleje).....	89
<b>12.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>90</b>
12.1	Oversigt over base case .....	90
12.1.1	Base case-resultater .....	91
12.2	Følsomhedsanalyser .....	93
12.2.1	Deterministiske følsomhedsanalyser .....	93
12.2.2	Probabilistiske følsomhedsanalyser .....	95
12.2.3	Scenarieanalyser .....	97
<b>13.</b>	<b>Budgetkonsekvensanalyse .....</b>	<b>99</b>
<b>14.</b>	<b>Liste over eksperter .....</b>	<b>100</b>
<b>15.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>101</b>
<b>Appendix A.</b>	<b>Studiekaraktetika.....</b>	<b>105</b>
	<b>Publikation 1: Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani Ha et al. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1478-1490 [28]. .....</b>	<b>105</b>
	<b>Publikation 2: Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial: Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA et al. Eur Respir J. 2023 Sep 21;62(3):2301107 [51]......</b>	<b>105</b>
	<b>Endelige resultater er ikke publiceret endnu, interim analyser er foretaget (foreligger for nuværende som interne data).....</b>	<b>109</b>
<b>Appendix B.</b>	<b>Resultater vedr. effekt pr. studie .....</b>	<b>112</b>
<b>Appendix C.</b>	<b>Komparativ analyse af effekt .....</b>	<b>116</b>
<b>Appendix D.</b>	<b>Ekstrapolering .....</b>	<b>117</b>
D.1	Ekstrapolering af overlevelse (OS) .....	117
D.1.1	Datainput .....	117
D.1.2	Model .....	117
D.1.3	Proportionale hazarder .....	117
D.1.4	Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC), visual fit og hazard kurverne.....	120
D.1.4.1	Fælles tilpasning af parametriske modeller .....	120
D.1.4.2	Seperat tilpasning af parametriske modeller .....	123



D.1.5	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver .....	133
D.1.6	Justering af baggrunds dødelighed .....	134
D.1.7	Justering for behandlingsskift/overkrydsning.....	134
D.1.8	Aftagende effekt .....	134
D.1.9	Kureringspunkt.....	134
<b>Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser .....</b>		<b>135</b>
<b>Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet .....</b>		<b>140</b>
<b>Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser.....</b>		<b>141</b>
<b>Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering.....</b>		<b>143</b>
H.1	Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er) .....	143
H.1.1	Søgestrategier .....	143
H.1.2	Systematisk valg af studier.....	143
H.1.3	Ekskluderede fuldttekstreferencer.....	144
H.1.4	Kvalitetsvurdering .....	144
H.1.5	Ikke-offentliggjorte data .....	144
<b>Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet .....</b>		<b>145</b>
I.1	Helbredsrelateret livskvalitet.....	145
I.1.1	Søgestrategier .....	145
I.1.2	Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater .....	145
I.1.3	Ikke-offentliggjorte data .....	145
<b>Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model .....</b>		<b>146</b>
J.1	Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model .....	146
J.1.1	Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer] .....	147



# Tabeller og figurer

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år .....	18
Tabel 2. Estimer for antallet af patienter, der er egnede til behandling.....	19
Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen.....	29
Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model.....	39
Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed.....	41
Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10) .....	42
Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model .....	42
Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen .....	48
Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed .....	49
Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model.....	50
Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af sotatercept + BGT vs. BGT alene .....	64
Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af dødelighed .....	65
Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model.....	68
Tabel 14. Estimer i modellen .....	72
Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion .....	72
Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser. Monitorering af hændelser forekomne i STELLAR studiet i perioden fra baseline til 24 uger.....	73
Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser (STELLAR studiet, indsamlet fra baseline til uge 24).....	74
Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model .....	75
Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter.....	76
Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet .....	77
Tabel 21. Mønstre med manglende data og fuldførelse .....	78
Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet baseret på EQ-5D-5L indeksscore og EQ-5D-5L VAS .....	80
Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	81
Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	82
Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er) .....	82
Tabel 26. Lægemidler anvendt i modellen .....	83
Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen baseret på data fra sundhedsdatastyrelsen.....	84
Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen .....	85
Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	88



Tabel 30. Lægemiddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger .....	88
Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen .....	89
Tabel 32. Oversigt over base case .....	90
Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater .....	91
Tabel 34 Resultater af one-way følsomhedsanalyser .....	93
Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel) .....	99
Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen, DKK, ikke diskonteret.....	99
Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier .....	105
Tabel 38. Resultater pr. studie .....	112
Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation] .....	116
Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA .....	141
Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen.....	143
Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	143
Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen .....	143
Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database] .....	143
Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier.....	143
Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne.....	144
Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen.....	145
Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	145
Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen .....	145
Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database] .....	145
Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen .....	146
Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning.....	147



Figur 1: PAH patofysiologi som ligger til grund for hyperproliferation og vaskulær re-modellering. ....	16
Figur 2: Kaplan-Meier overlevels-kurver afhængig af Activin A niveauer ved henholdsvis diagnose (A) og opfølgning efter 3-4 måneder (B) [11]. ....	16
Figur 3: Distribution af PAH patienter i Danmark fordelt på funktionsklasse (FC). ....	18
Figur 4: ESC/ERS panelets nuværende behandlings-algoritme for patienter med idiopatisk, familiær og drug/toksin-associeret PAH samt for patienter der har PAH forårsaget af underliggende bindevævs-sygdom (CTD) [5]. ....	21
Figur 5: Risiko-stratificering med 4-risk-strata på baggrund af parametrene WHO-FC, 6MWD og BNP/NT-proBNP ....	22
Figur 6: Sotatercepts målrettede virkningsmekanisme. Sotatercept vil som activin signalerings inhibitor (ASI) fjerne de vækst og differentierings faktorer der ligger til grund for den patologiske remodellering af de pulmonale arterier der er karakteristisk for PAH. ....	25
Figur 7: Ny foreslået behandlingsalgoritme efter introduktionen af "activin signaling inhibitor" sotatercept. [26]. ....	26
Figur 8: Kaplan-Meier association mellem 6MWD og forekomst af PAH relaterede hændelser ....	31
Figur 9: Kaplan-Meier overlevelses estimater blandt patienter der opnåede forbedringer i (A) WHO funktionsklasse fra baseline til første konsultation (median: 4.1 måneder) og (B) flyttede WHO funktionsklasse fra III til I/II [34]. ....	32
Figur 10: 1-års overlevelse hos patienter med eller uden tidligere klinisk forværring [35]. ....	33
Figur 11: Kaplan-Meier overlevelsesdata for patienter der opnår forbedringer i MCI fra baseline til follow-up (n=556, tid til follow-up: median 4.1 måneder [SD: 3.4–5.5]) ....	35
Figur 12: Transplant-free survival by number of achieved low-risk criteria (WHO FC I–II, 6MWD >440m, NT-proBNP <300ng/mL–1). ....	36
Figur 13: Kaplan-Meier survival estimates in patients with improvement in French Risk Score from baseline to first follow-up (n=596, time to follow-up: median 4.1 months) ....	36
Figur 14: Oversigt over modellens sundhedstilstande ....	38
Figur 16: Ændring af 6MWD fra baseline til uge 24. ....	53
Figur 17: Andel af patienter der opnåede forbedret WHO-FC efter 24 uger. ....	54
Figur 18: Kaplan-Meier plot showing time to first occurrence of death or non-fatal clinical worsening event fra baseline til data cut-off. ....	55
Figur 19: Andelen af patienterne der opnåede low-risk score fra baseline til 24 uger. ....	57
.....	60
Figur 21: Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikospecifik overlevelse baseret på Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazardkurver ....	67
Figur 22: Andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus for sotatercept + BGT og BGT alene. ....	71
Figur 23: Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L indeksscore. ....	79
Figur 24: Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L VAS. ....	79
Figur 25: Betydning af prisen på sotatercept for ICER'en ved forskellige AIP for sotatercept. ....	92



<b>Figur 26: Tornadodiagram for de ti mest indflydelsesrige parametre på ICER'eren.....</b>	<b>95</b>
<b>Figur 27: Acceptabilitetskurver for omkostningseffektiviteten af interventions- og kontrolarmen .....</b>	<b>96</b>
<b>Figur 28: Omkostningseffektivitets scatter plot.....</b>	<b>97</b>
<b>Figur 29: Konvergensplot for den estimerede middelværdi af ICER'en .....</b>	<b>97</b>
<b>Figur 30: Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Rosenkranz et al. (2023) .....</b>	<b>118</b>
<b>Figur 31: Schoenfeld-test og residualer for Rosenkranz et al. (2023) [46] .....</b>	<b>118</b>
<b>Figur 32: Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Boucly et al. (2022) .....</b>	<b>119</b>
<b>Figur 33: Schoenfeld-test og residualer for Boucly et al. (2022) [54].....</b>	<b>120</b>
<b>Figur 34: Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....</b>	<b>122</b>
<b>Figur 35: Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....</b>	<b>123</b>
<b>Figur 36: seperat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for lavrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....</b>	<b>126</b>
<b>Figur 37: seperat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for lavrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....</b>	<b>127</b>
<b>Figur 38: seperat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemlavrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....</b>	<b>128</b>
<b>Figur 39: seperat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemlavrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....</b>	<b>129</b>
<b>Figur 40: seperat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemhøjrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....</b>	<b>130</b>
<b>Figur 41: seperat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemhøjrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....</b>	<b>131</b>
<b>Figur 42: seperat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for højrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots.....</b>	<b>132</b>
<b>Figur 43: seperat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for højrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots .....</b>	<b>133</b>





Tabel I: Oversigt over definitioner af WHO-FC klasser .....	17
Tabel II: Parametre som indgår i klinisk forværring (TTCW) og relevans .....	33
Tabel III: Fordeling af baggrundsterapi i STELLAR .....	47
Tabel IV: Oversigt over effekt resultater fra STELLAR studiet .....	51
Tabel V: Hændelser af klinisk forværring eller død fra baseline til data cut-off.....	55
Tabel VI: STELLAR "Multi Component Improvement"(MCI) analyse fra baseline til uge 24. ....	56
.....	61
.....	61
Tabel IX: Kortsigtede og langsigtede transitionssandsynligheder anvendt i dem sundhedsøkonomiske model. ....	70
Tabel X: Totale årlige omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen .....	87
Tabel XI: Resultater for scenarieanalyserne .....	97
Tabel XII: Statistisk fit af OS ekstrapoleret for begge arme.....	121
Tabel XIII: Statistisk fit af OS ekstrapoleret for hver risikostratum .....	123

## Forkortelser

6MWD	6 minute walk distance
ActRIIA	Activin receptor type IIA
ActRIIB	Activin receptor type IIB
AE	Adverse event
AIP	Apotekets indkøbspris
AIC	Akaike information criterion
ASI	Activin Signaling Inhibitor
BGT	Background therapy
BIC	Bayesian information criteria
BMP	Bone morphogenetic protein
CEAC	Cost-Effectiveness Acceptability Curve (omkostningseffektivitet)
CI	Confidence interval
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimension Questionnaire
ERA	Endothelin Receptor Antagonist
ERS	European Respiratory Society
DKK	Danske Kroner
EMA	European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimension Questionnaire
GDF	Growth Differentiation Factor
HR	Hazard ratio
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
IV	Intravenøs
KM	Kaplan-Meier
MCI	Multi Component Improvement



mPAP	Mean Pulmonary Arterial Pressure
MSD	Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway, NJ, USA
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
OS	Overall survival
OWSA	One Way Sensitivity Analysis
PAH	Pulmonal Arterial Hypertension
PBA	Probability Sensitivity Analysis (Probabilistisk følsomhedsanalyse)
PCA	Prostacyclin analog
PDE5i	Phosphodiesterase-5 inhibitor
PVR	Pulmonal Vascular Resistance
QALY	Quality-adjusted life year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomised controlled trial
RHC	Right Heart Catheterization
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
SAE	Serious adverse event
SC	Subcutaneous
SOC	Standard of care
sGC	soluble Guanylate Cyclase
TTCW	Time to Clinical Worsening
VAS	Visual analogue scale
WHO-FC	World health Organization Functional Class



# 1. Oplysninger om lægemidlet

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



## 2. Oversigtstabel

### Oversigt

<b>Indikation, der er relevant for vurderingen</b>	Winrevair, in combination with other pulmonary arterial hypertension (PAH) therapies, is indicated for the treatment of PAH in adult patients with WHO Functional Class (FC) II to III, to improve exercise capacity.
<b>Doseringsregime og administrationsform</b>	Sotatercept injiceres subkutan hver 21. dag. I den første dosering indgives 0,3 mg per kilo kropsvægt, herefter target dose på 0,7 mg per kilo kropsvægt.
<b>Valg af komparator</b>	Baggrundsterapi, da sotatercept er en tillægsbehandling til nuværende PAH behandlinger for PAH, herunder PDE5i, ERS og Prostacyclin.
<b>Prognose med aktuell behandling (komparator)</b>	PAH er en progressiv sygdom: Overlevelsen efter 1, 3 og 5 år, med den aktuelle PAH-behandling, er på 90 %, 75 % og 65 % [17].
<b>Type af dokumentation til den kliniske evaluering</b>	Den kliniske evaluering sker på baggrund af STELLAR studiet suppleret med langtidseffekt og sikkerhed fra SOTERIA.
<b>Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 6MWD forbedres med 40,8 m, versus 1,4 m for patienter i baggrundsterapi</li><li>• WHO-FC forbedres for 29,4 % af patienterne, versus 13,8 % af patienterne i baggrundsterapi</li><li>• TTCW (tiden indtil død eller klinisk forværring) viser at sotatercept reducerer risikoen for død eller kliniske hændelser med 84 % i forhold til baggrundsterapi</li><li>• MCI blev opnået for 38,9 % af patienterne, versus 10,1 % af patienterne i baggrundsterapi</li><li>• Lav "French Risk Score" blev opnået for 31,5 % af patienterne, versus 18,2 % af patienterne i baggrundsterapi</li><li>• Biomarkøren for hjertesvigt, NT-proBNP reduceres med -230,3 pg/ml, men stiger 58,6 pg/ml hos patienter i baggrundsterapi</li><li>• Lungekarmodstanden, PVR reduceres med -165,1 dyn · sec · cm<sup>-5</sup>, men stiger 32,8 dyn · sec · cm<sup>-5</sup> hos patienter i baggrundsterapi</li></ul>
<b>Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren</b>	<p>I den dobbeltblinde placebo kontrollerede behandlingsperiode på 24 uger oplever 22,5 % af deltagerne i baggrundsterapi (kontrolarmen i studiet) alvorlige uønskede hændelser, mens disse registreres hos 14,1 % af deltagerne, der modtager tillæg af sotatercept til baggrundsterapi (aktivarm i studiet).</p> <p>I samme periode, forekommer ingen dødsfald i sotatercept-gruppen (aktivarmen), mens seks dødsfald forekommer hos patienterne i baggrundsterapi (kontrolarmen).</p>



Oversigt	
Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet	Klinisk dokumentation: Forskel i EQ-5D-5L fra baseline til uge 24 Sundhedsøkonomisk model: Bedre end komparator (forskel i QALY: 5,32 QALY)
Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes	Der er indsendt en cost-utility analyse, baseret på en markov model.
Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt	Den kliniske effekt er modelleret på baggrund af STELLAR studiet.
Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet	Den helbredsrelaterede livskvalitet er modelleret på baggrund af STELLAR studiet.
Vundne leveår	6,44 år
Vundne QALY	5,32 QALY
Inkrementelle omkostninger	13.166.867 DKK
ICER (DKK/QALY)	2.476.847 DKK/QALY
Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet	OWSA'en viste, at HR for all-cause mortality og gennemsnitlige alder ved død har størst indflydelse på ICER'en.  I scenarieanalyserne var ICER var mest følsom over for den relative behandlingsstigning efter 52 uger i lavrisikogruppen og ændring i tidshorizonten.
Antal egnede patienter i Danmark	Ca. 100 patienter ud af en PAH prævalens på ca. 300 patienter
Budgetkonsekvens (i år 5)	103.228.996 DKK

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

### 3.1 Sygdommen

Pulmonal hypertension (PH) er en samlet betegnelse for sygdom, som opstår på baggrund af et forhøjet blodtryk i lungekredsløbet. Klinisk inddeles PH i undergrupper på



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

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

### **Patofysiologi**

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

### **Dysfunktionel *BMPR2* signalering i PAH**

Mutationer i *BMPR2* er velstuderet og udgør en betydelig prædisponibel faktor for udvikling af PAH. Heraf benyttes screening for varianter i *BMPR2* genet i den diagnostiske udredning af PAH [6]. *BMPRII* receptoren er specifikt udtrykt i lungearterierne, og signalering gennem denne bidrager til at regulere cellevækst ved at stimulere produktionen af anti-proliferative faktorer (figur 1). En undersøgelse af 1550 PAH patienter med mutationer i *BMPR2* har vist, at disse patienter optræder i en ung alder, har mere progressiv sygdom og nedsat overlevelsesmulighed i forhold til PAH patienter uden mutationer i *BMPR2* [7]. Foruden *BMPR2* mutationernes rolle, er der identificeret andre genetiske variationer associeret med PAH som er linket til Activin/BMP-signalering [8, 9].

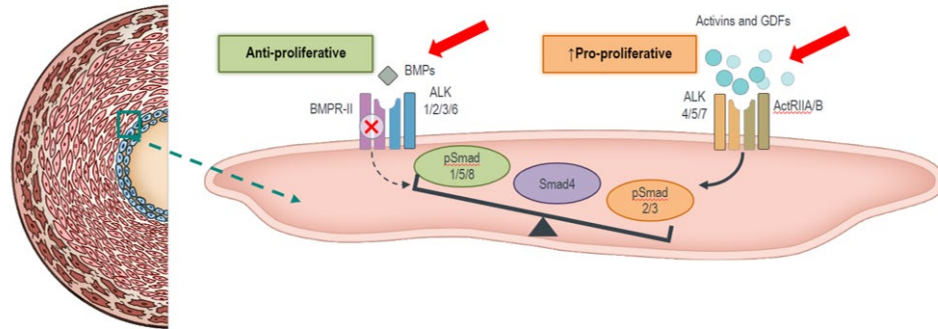
### **Overaktiv Activin signalering i PAH**

Activin(er) tilhører TGF- $\beta$  superfamilien af vækst og differentierings-faktorer [10]. Forhøjet niveauer af Activin A og Activin B er fundet i serum fra PAH patienter [11, 12] og ligeledes har man fundet forhøjet niveauer af activin A i endothelceller isoleret fra PAH patienter [13]. En undersøgelse har vist, at Activin A var signifikant højere hos ikke-overlevende patienter, der blev fulgt i en studieperiode på 60 måneder [11]. I samme studie undersøgte man den transplantations-frie overlevelse, som var forbedret hos patienter med lave



Activin A niveauer (figur 2) [11, 12]. I humant pulmonalt væv findes Activin A udtrykt i endothel-celler og i de glatte muskelceller, der ligger omkring de pulmonale arterier [12].

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

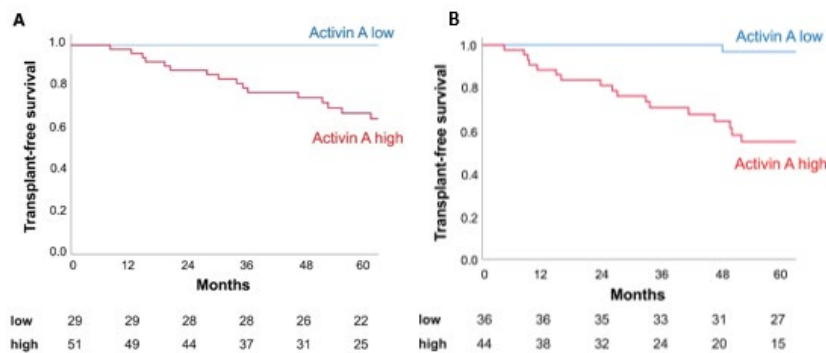


Adapted from Humbert M, et al. *N Engl J Med* 2021;384(13):1204-1215.

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

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

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



### Symptomer på sygdommen

Symptomerne ved PAH er uspecifikke og omfatter anstrengelsesudløst dyspnø, træthed og nedsat fysisk funktionsevne. Senere optræder angina og anstrengelses-relaterede besvimelser samt højresidig hjerteinsufficiens. Diagnosen stilles ofte sent i



sygdomsforløbet og kræver en invasiv test (hjertekaterisering) til at afgøre om blodtrykket i de pulmonale arterier er forhøjet (> 20 mmHg).

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

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

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

### Prognose

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

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

På baggrund af de kliniske fund i udredningen og ved opfølgende besøg, risikostratificeres patienterne i forhold til deres 1-års mortalitets-risiko. For prognosen er det afgørende, at patienten nedbringes eller opretholdes i lav risiko-gruppe (jf. risikostratificeringen) hvor 1-års mortalitets-risikoen er < 5 %. Omvendt, med sygdommens progression vil patienten over tid ende i høj-risiko gruppen hvor 1-års





mortalitets-risikoen er > 20 % [5]. Risiko-stratificering bruges derfor til at vurdere prognose og som fundament for beslutninger om behandlings-intensitet [19]. Risiko-stratificeringen redegøres for senere i ansøgningen, da risikostratificeringen anvendes til at træffe beslutning om iværksættelse af behandling.

### Patienternes funktionsevne og helbredsrelaterede livskvalitet

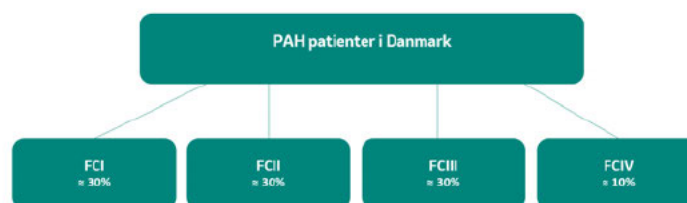
Udredningsforløbet for en PAH patient er ofte langvarigt (1-3 år) på grund af de uspecifikke symptomer og forvekslingen med andre respiratoriske sygdomme [20]. Til trods for, at patienterne ofte oplever det som en lettelse at blive henvist og diagnosticeret af rette lægefaglige specialister, er det en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

## 3.2 Patientpopulation

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

Ifølge specialisterne på vores danske PH centre er ca. 60 % af de danske PAH patienter i FC klasse II og III (jf. Figur 3). Det svarer til, at ca. 180 PAH patienter i princippet vil kvalificere til behandlingen med sotatercept. Dog, vil det være en individuel lægefaglig vurdering der afgør hvilke af de nuværende 180 FC II og III patienter, der vil have gavn af sotatercept. Forhold som alder, ætiologisk baggrund for PAH og i særdeleshed eksisterende komorbiditeter vil være afgørende for om FC II og FC III patienter opstartes i behandling med sotatercept. Derfor vurderes det reelle antal nuværende patienter, der vil have gavn af sotatercept, at være ca. 100.

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



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

År	[Indeværende år minus 5]	[Indeværende år minus 4]	[Indeværende år minus 3]	[Indeværende år minus 2]	[Indeværende år minus 1]
Incidens i Danmark					7/million/år



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

\* For små patientpopulationer beskrives også den globale prævalens.

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

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

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

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

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

### 3.3 Nuværende behandlingstilbud

Ifølge de danske behandlingscentre, tager PAH behandlingen udgangspunkt i ESC/ERS panelets anbefalinger, publiceret i seneste guidelines fra 2022 [5]. Som det fremgår af behandlingsalgoritmen i figur 4 (gennemgås i nedenstående), forudsættes det, at patienterne har gennemgået en grundig diagnostisk udredning inkl. højresidig hjertekateterisation og vasoreaktivitetstest, inden behandling iværksættes.

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

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

Der benyttes i stigende grad kombinationsbehandlinger, da man ser positiv effekt ved at kombinere lægemidler med forskellige cellulære virkningsmekanismer. På trods af



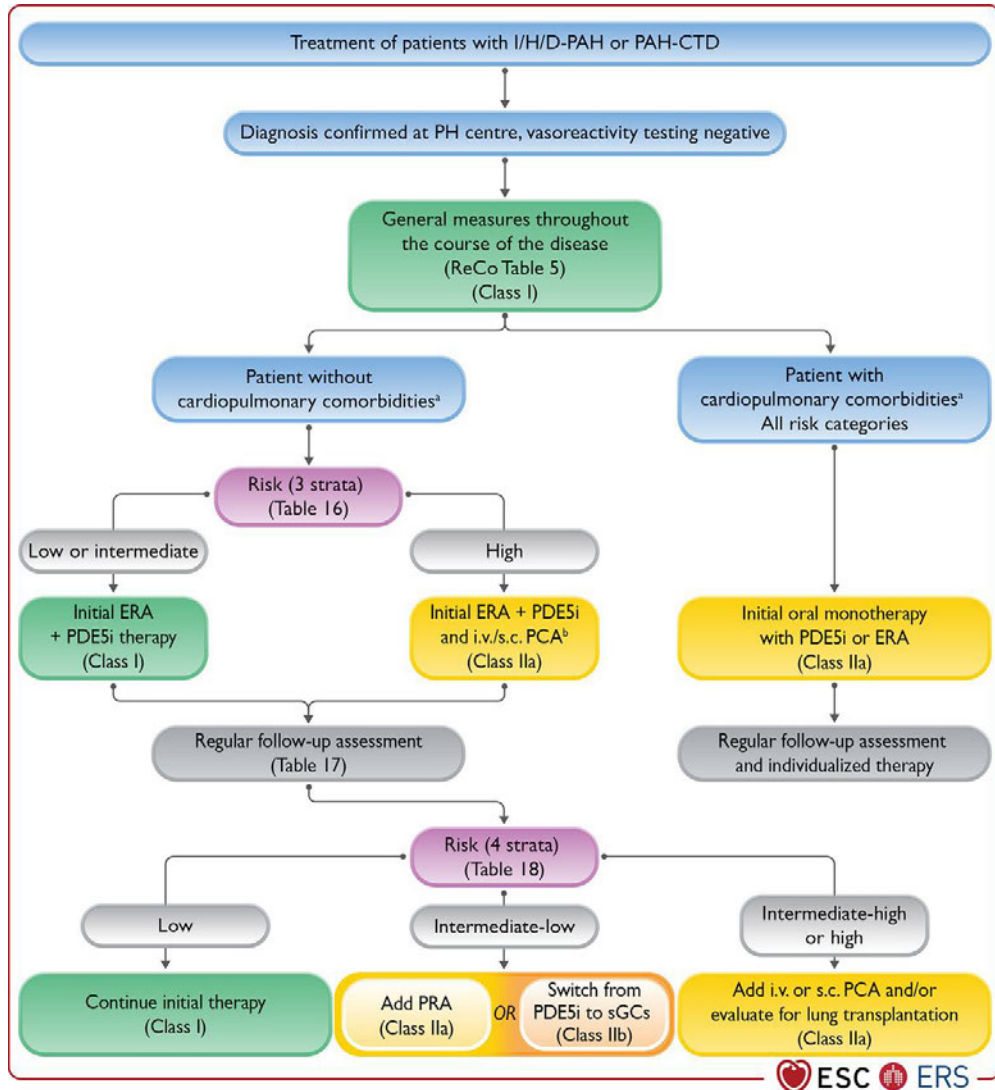
tilgængeligheden af flere lægemidler rettet mod tre forskellige cellulære mekanismer der skaber vasodilaterende effekt, oplever de fleste patienter fortsat sygdomsprogression og forringet højre ventrikelfunktion, hvilket fører til den øget mortalitets risiko. Ingen af de nuværende behandlinger retter sig mod den underliggende PAH patogenese og selve remodellering af de pulmonale arterier. Derfor er der stadig et stort behov for nye behandlinger, der gennem effekt på de fundamentale principper af sygdommen, forbedrer overlevelsesmulighederne og patientens liv med sygdommen.

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

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



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



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

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

Efter den indledende behandling følges patienten hver 3. til 6. måned og vurderes nu ud fra fire-risk-strata modellen. Fire-risk strata modellen blev indført i seneste 2022 ESC/ERS



guidelines for at opnå en bedre forståelse for etårs mortalitets-risikoen for patienterne, der tilhører den intermediære gruppe, hvor størstedelen af patienterne ligger.

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

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

Variables used to calculate the simplified four-strata risk-assessment tool

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

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class. Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer. <sup>a</sup>WHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

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

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

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



### 3.4 Intervention

Interventionen er sotatercept som introduceres som tillægsbehandling til PAH patienter i WHO-FC II og III. Nedenfor præsenteres en oversigt over interventionen.

Oversigt over interventionen	
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	WINREVAIR (Sotatercept) i kombination med standardbehandling for pulmonal arteriel hypertension (PAH), er indiceret til behandling af PAH hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse II til III, for at forbedre fysisk funktionskapacitet, forbedre WHO-FC og reducere risikoen for hændelser, der forårsagede klinisk forværring, inklusiv død og hospitalsindlæggelse forårsaget af PAH.
<b>Administrationsform</b>	Subkutan injektion
<b>Dosering</b>	0,3 mg/kg i første sc dosering, herefter 0,7 mg/kg sc hver 3. uge.
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	<p>I den sundhedsøkonomiske model antages det, at første dosering er på 0,3 mg/kg, og derefter vil doseringen være 0,7 mg/kg hver 3. uge.</p> <p>Vægtbaseret dosering blev beregnet ud fra en gennemsnitlig vægt på 70,1 kg, baseret på STELLAR studiedata vedr. ikke-USA forsøgspopulation (dvs. ekskl. patienter fra USA). Baseret på denne middelværdi blev tilfældige patientvægte genereret under forudsætning af en log-normal fordeling og ved anvendelse af 10.000 iterationer. Efterfølgende blev andelen af patienter, der krævede en hætteglasstørrelse på 45 mg, 60 mg, 90 mg og 120 mg sotatercept, afledt af disse simulerede patientvægte.</p> <p>Der blev ikke antaget noget spild i den sundhedsøkonomiske model.</p>
<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	<p>Behandling med sotatercept skal som udgangspunkt opretholdes resten af patientens levetid.</p> <p>Det gælder for PAH-behandling, at patienten fastholdes på behandling, også ved forværring, da der enten tilføjes yderligere behandling eller doseringen justeres. Typisk ophører behandling alene pga. alvorlige bivirkninger.</p>
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	<p>Hæmoglobin og thrombocyt niveauer måles inden behandlingen startes op.</p> <p>Hæmoglobin måles forud for hver dosering (ved de første fem injektioner) og indtil niveauerne er stabiliseret, herefter måles periodisk med henblik på at identificere behov for dosis</p>



### Oversigt over interventionen

	justeringer. Thrombocyt niveauer måles periodisk med henblik på at identificere behov for dosis justeringer.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	For at blive diagnosticeret med PAH foretages en række diagnostiske test. Disse er dog allerede indført i dansk klinisk praksis jf. ERS/ERC guidelines, og der er derfor ikke medtaget i modellen. Dog inkluderes i modellen de diagnostiske test der løbende foretages for at vurdere patienternes fire-risk-stratificering jf. ERS/ERC guidelines.
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	45 mg/ml 60 mg/ml 45+45 mg/ml 60+60 mg/ml (forventes ikke markedsført i DK)

### Rationale for at "targetere" Activin/BMP-signalering i PAH

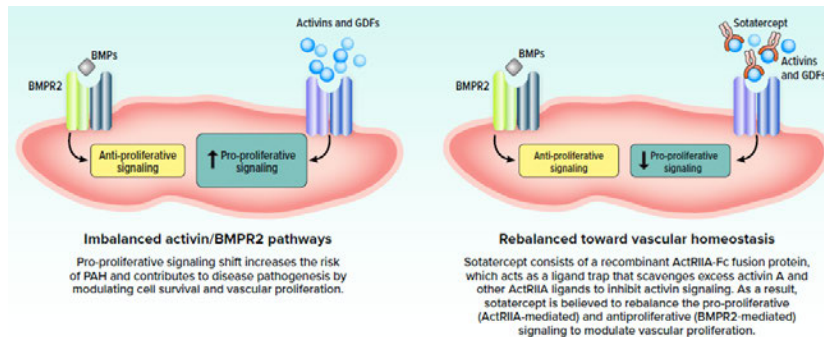
Dysfunktionel Activin/BMP signalering er associeret med udviklingen af sygdommen PAH og evidensgrundlaget herfor er beskrevet i afsnittet om patofysiologien. En ubalance i endothelcellernes Activin/BMP signalering skaber en dominerende proliferativ og anti-apoptotisk effekt i lungearterierne, hvilket fører til uhensigtsmæssig re-modellering af lungearterierne karvæg. Som konsekvens heraf øges den pulmonale vaskulære resistens (PVR), blodgennemstrømningen gennem arterie lumen nedsættes og det pulmonale arterielle tryk stiger.

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

Sotatercept er en "first-in-class" activin signalerings inhibitor (ASI) med et innovativt rekombinant design, hvor det ekstracellulære domæne af Activin IIA receptoren er koblet til det humane IgG (ActRII-Fc). Sotatercept binder derfor en række af de ligander, som signalerer gennem Activin IIA receptoren, herunder activin A, activin B, GDF8 og GDF11. Herved reduceres den PAH associerede "pro-proliferative" signalering gennem activin IIA receptoren og der genskabes balance mellem pro-proliferativ og anti-proliferativ signalering (figur 6). Klinisk afspejles effekten af sotatercept ved signifikante forbedringer i funktionelle og hæmodynamiske parametre, der har betydning for sygdommens progression og patienternes livskvalitet som demonstreret i STELLAR studiet.



**Figur 6: Sotatercept målrettede virkningsmekanisme. Sotatercept vil som activin signalerings inhibitor (ASI) fjerne de vækst og differentierings faktorer der ligger til grund for den patologiske remodellering af de pulmonale arterier der er karakteristisk for PAH.**



*ActRIIA: activin receptor IIA; ActRIIA-Fc: activin receptor IIA-Fc fusion protein; BMPs: bone morphogenetic protein; BMPR2: bone morphogenetic protein receptor type 2; GDFs: growth differentiation factors.*

### 3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

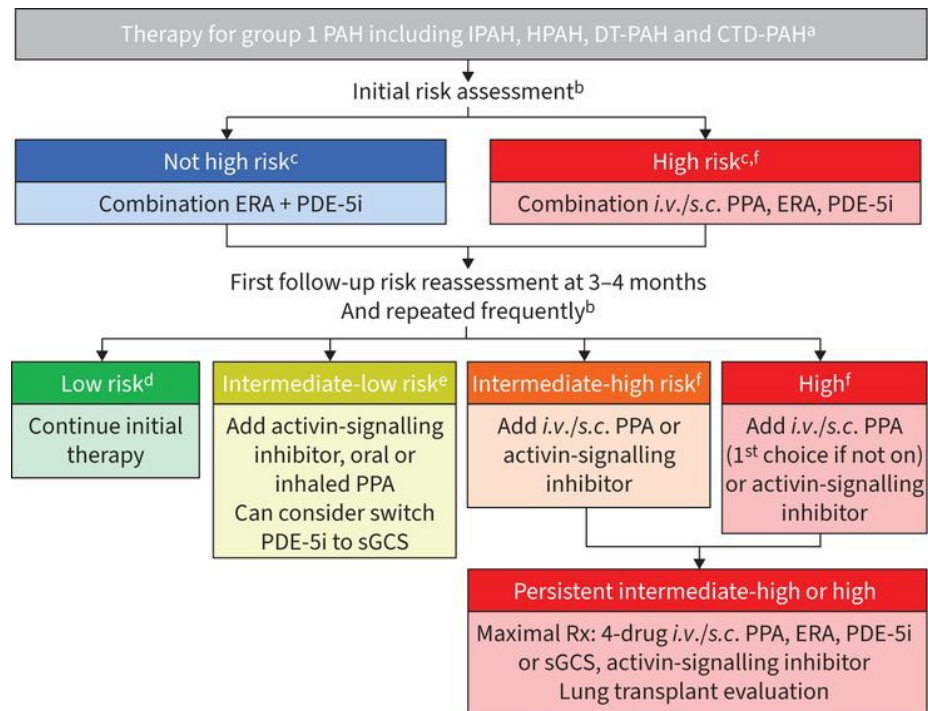
Som nævnt, anvender de danske PAH-specialister de europæiske 2022 ESC/ERS-guidelines for behandling. Det forventes, at indførelse af sotatercept i dansk klinisk praksis vil betyde, at sotatercept indplaceres i behandlingsalgoritmen efter fire-risk-strata vurderingen som tillægsbehandling til de patienter, som allerede er i eksisterende baggrundsbehandling.

Positioneringen af sotatercept til patienter, der efter fire-strata evalueringen, befinder sig i risiko-grupperne "intermediate-Low", "intermediate-high" og "high" blev ligeledes præsenteret ved et internationalt PH møde i juli 2024 ("7th World Symposium in PH") [25]. Hermed har flere internationale eksperter nu fremlagt forslag til, hvordan sotatercept bør indgå i behandlingsalgoritmen når denne opdateres i de forestående ESC/ERS guidelines, figur 7. De anbefalinger, der blev fremlagt ved "7th World Symposium in PH", er netop publiceret som "Task Force" rapport i "European Respiratory Journal" [26]. Ifølge udtalelser fra vores danske PAH specialister, er de enige i at sotatercept bør være en mulig tillægsbehandling til patienter, der ikke når behandlingsmålet "low-risk".





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



Ny foreslået behandlingsalgoritme er udarbejdet af international specialist gruppe og præsenteret ved "7th World Symposium in PH". Publiceret 29. august 2024 i European Respiratory Journal

*Treatment algorithm. PAH: pulmonary arterial hypertension; IPAH: idiopathic PAH; HPAH: hereditary PAH; DT: drug and toxin; CTD: connective tissue disease; ERA: endothelin-1 receptor antagonist; PDE-5i: phosphodiesterase-5 inhibitor; i.v.: intravenous; s.c.: subcutaneous; PPA: prostacyclin pathway agent; sGCS: soluble guanylyl cyclase stimulator.*

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

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

Gennem den sygdoms-specifikke virkningsmekanisme, der reducerer forekomsten af proliferative faktorer, vil sotatercept forsinke PAH sygdomsprogressionen som demonstreret i det pivotale fase 3 studiet (STELLAR) [28]. Studiet viste hvordan tillæg af



sotatercept kunne reducere forekomsten af kliniske hændelser samt forbedre patientens symptombyrde, mortalitets-risiko, hæmodynamisk profil og hjertefunktion.

### 3.5 Valg af komparator(er)

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

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

Oversigt over komparator
Generisk navn
ATC-kode
Virkningsmekanisme
Administrationsform
Dosering
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> )
Pakningsstørrelse(r)

### 3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

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



## 3.7 Relevante effektmål

### 3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

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

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

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

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

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



**Table 3. Effectmål, der er relevante for ansøgningen**

Effekt mål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effekt målet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
<b>6 minutters gang distance (6MWD)</b>  Inkluderet studie 1	Uge 24	Forskellen (antal meter) i 6 minutters gang distance fra baseline til 24 uger	Fysisk gang distance i løbet af 6 minutter (fladt terræn)
<b>Tiden indtil klinisk forværring eller død (TTCW)</b>  Inkluderet studie 1	Data cutoff (72 uger)	Tidsintervallet der går fra baseline indtil patienterne oplever én af følgende events;  Forværring af 6MWD $\geq 15\%$  Forværring af WHO funktionsklasse  Behov for transplantation eller atrial septostomi,  Mortalitet  PAH-relateret indlæggelse ( $\geq 24$ timer)  Behov for behandlings eskalering (herunder opjustering af prostacyclin dosis $\geq 10\%$ )	Klinisk forværring eller død registreres af studie-ansvarligt personale
<b>Multi Component Improvement (MCI)</b>  Inkluderet studie 1	Uge 24	Antal patienter som opnår alle af tre parametre; 1) forbedring fra baseline i 6MWD $\geq 30$ meter, 2) forbedring i WHO funktionsklasse fra III til II/I eller fra II til I og 3) forbedring i NT-proBNP $\geq 30\%$ .	6MWD: Fysisk gang distance i løbet af 6 minutter (fladt terræn)  WHO funktionsklasse: Klassificering af patienten i forhold til hvor svært belastet patienten er af sygdommen i dagligdagens aktiviteter. Foretages af studie-ansvarligt personale.  NT-proBNP: Biomarkør som måles i serum.
<b>WHO-FC</b>  Inkluderet studie 1	Uge 24	Antal patienter som forbedrer deres WHO funktionsklasse, dvs. skifter fra funktionsklasse III til II/I, eller fra II til I.	Klassificeringen af patienter i WHO funktionsklasse foretages af studie-ansvarligt personale.



Effekt mål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effekten undersøgt (dataindsamlingsmetode)
<b>French Risk Score</b> Inkluderet studie 1	Uge 24	Andelen af deltagerne der opnår "low-risk" status defineret ved alle af tre; 1) 6MWD > 440 meter, 2) WHO FC I eller II 3) NT-proBNP < 300 ng/L	Risk-stratificeringen sker under studiebesøg og registreres af studie-ansvarligt personale
<b>NT-proBNP</b> Inkluderet i studie 1	Uge 24	Forskellen i niveauet af natriuretiske peptider som er biomarkør for hjerteinsufficiens (pg/ml)	Måles i plasma
<b>PVR</b> Inkluderet studie 1	Uge 24	Forskellen i Pulmonal vaskulær resistens (Lungekarmodstanden) angivet i $\text{dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$	Beregnet ud fra de hæmodynamiske mål (mPAP og PAWP) der opnås på baggrund af højresidig hjertekaterisering

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

## Validiteten af effekt mål

### 1. Patientens træningskapacitet og symptombyrde

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

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

6MWD er et almindeligt anvendt effekt mål, der afspejler PAH patienters trænings- og funktionskapacitet. 6MWD opnås ved en non-invasiv test, der i sin enkelthed går ud på at afdække, hvor mange meter patienten kan gå i løbet af et tidsrum på 6 minutter (på fladt terræn). Da trænings- og funktionskapacitet er stærkt begrænset hos PAH-patienter, er 6MWD et vigtigt mål for at forstå patienternes fysiske form og i hvilken grad de er belastet af sygdommen. I dansk klinisk praksis benytter man 6MWD i forbindelse med diagnostisk udredning samt til at overvåge patienternes fremgang og behandlingseffektivitet [29, 30]. 6MWD er en vigtig parameter i risiko-stratificering for mortalitet. I ESC/ERS guidelines fra 2022, er cut-off distancen >400m for low-risk, 165 to 400m for intermediate-risk, og <165m for high-risk patients.

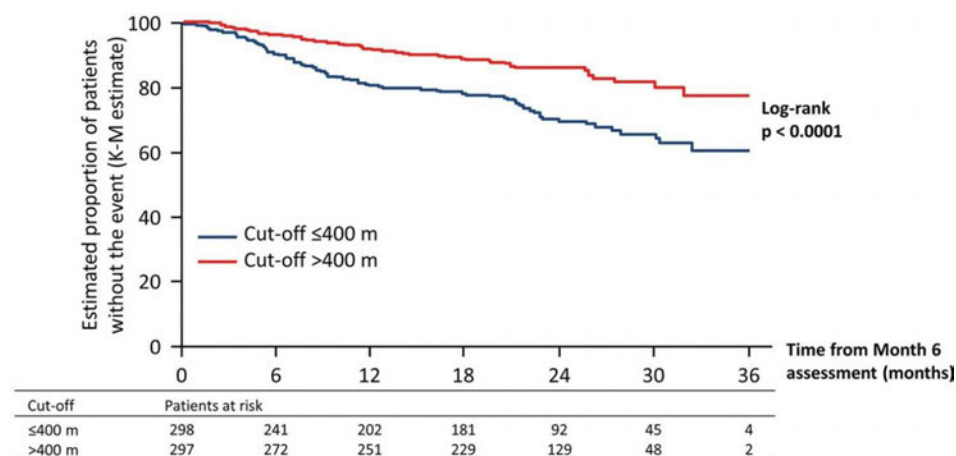
Ændringer i 6MWD har historisk set været anvendt som primært endepunkt RCTs og er heraf et velaccepteret endepunkt for patienter, sundhedspersonale såvel som



myndigheder (FDA og EMA). På baggrund af flere studier har man etableret en tærskelværdi på 33 m, der anses som den minimale forskel i 6MWD, der skal opnås hos PAH patienten for, at effekten af en behandling kan kvalificeres som værende klinisk meningsfuld [30-32].

En PAH patients evne til at forbedre sig på 6MWD har vist sig at have betydning for PAH relateret død eller indlæggelse. I SERAPHIN studiet (med 742 PAH patienter) fandt man en signifikant højere risiko for PAH relateret død eller indlæggelse hos patienter, der ikke opnåede 6MWD på  $\leq 400$  m efter en opfølgningstid på 6 måneder, i sammenligning med patienter, der nåede 6MWD på  $> 400$  m (hazard ratio: 0.48; 95% CI:0.33–0.69) (Figur 8) [31, 33].

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



6MWD: 6-minute walk distance; K-M: Kaplan-Meier; m: meters; PAH: pulmonary arterial hypertension. [33]

#### WHO funktionsklasse (WHO-FC)

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

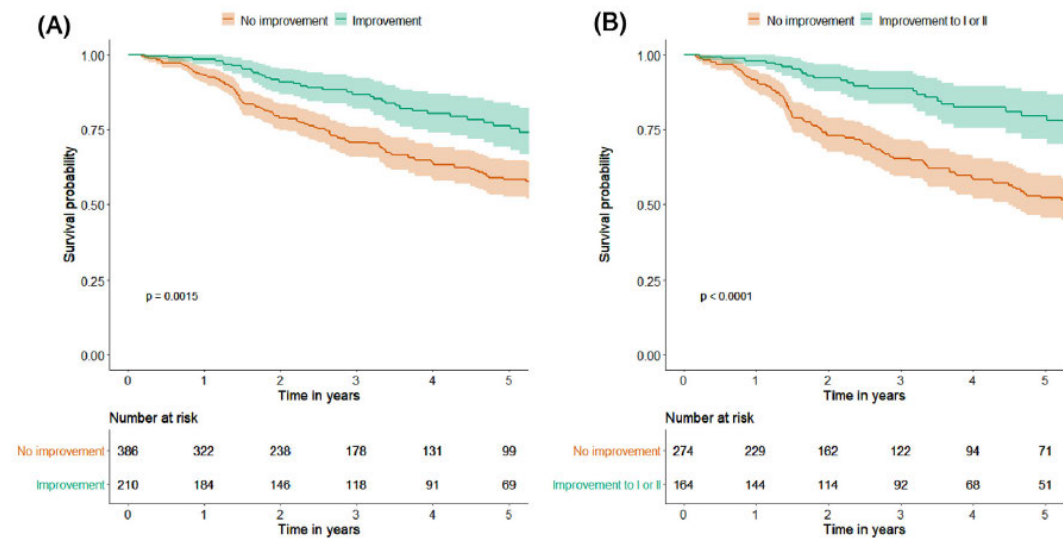
Ikke overraskende, er patientens funktionsklasse også knyttet til livskvalitet. På baggrund af spørgeskemaundersøgelser af patienternes livskvalitet, foretaget i forbindelse med kliniske studier (fire RCTs; GRIPHON, SERAPHIN, COMPASS-2 og EARLY), har man fundet sammenhæng mellem høj funktionsklasse og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

I 2022 ESC/ERS guidelines fremhæver man, at patientens funktionsklasse er en af de bedste prædiktorer for overlevelse, både ved diagnostidspunktet samt ved opfølgende konsultationer, mens forværring i funktionsklasse indikerer sygdomsprogression [5]. I



COMPERA analysen havde de patienter, der opnåede forbedring i funktionsklasse en signifikant forbedret fem årsoverlevelse i sammenligning med patienter, der ikke opnåede forbedring i funktionsklasse ( $P=0,0015$ ) (Figur 9A). Hertil fandt man også, at patienter i WHO FC klasse III, der kunne forbedre deres FC klasse til I eller II, havde en signifikant forbedret overlevelse i forhold til patienter med uændret funktionsklasse ( $P=0,0001$ ) (Figur 9B) [34].

**Figur 9: Kaplan-Meier overlevelses estimater blandt patienter der opnåede forbedringer i (A) WHO funktionsklasse fra baseline til første konsultation (median: 4.1 måneder) og (B) flyttede WHO funktionsklasse fra III til I/II [34].**



Source: Hoepfer et al., 2022

FC: functional class; WHO: World Health Organization

Overordnet set, er WHO funktionsklasse et etableret klassifikationssystem, der rutinemæssigt anvendes i klinisk praksis, risiko stratificering og kliniske forsøg, som et mål for sygdommens sværhedsgrad og prædikator for overlevelse.

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

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

*Tiden til klinisk forværring eller død (TTCW)*

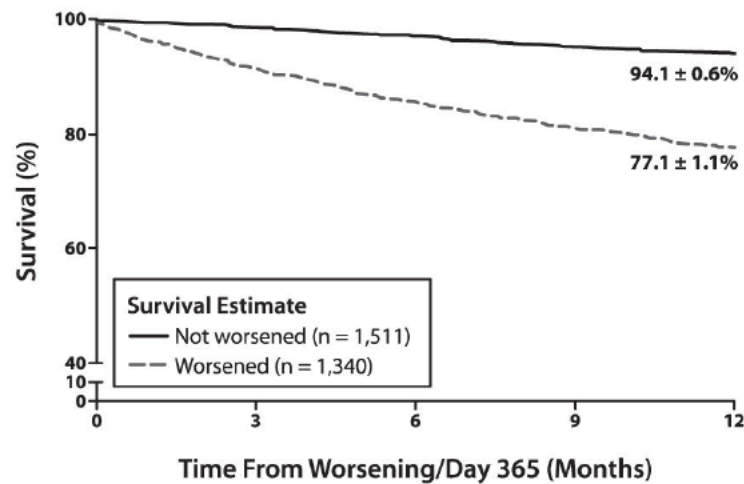
Effekt målet "time to clinical worsening" (TTCW) angiver det tidsinterval, der går fra baseline indtil patienten oplever klinisk forværring i tilstanden eller dødsfald. TTCW er som



endepunkt designet til at afspejle en interventions indvirken på sygdomsprogression, på behovet for klinisk assistance samt på overlevelsesmuligheden. Hvis patienterne kan undgå klinisk forværring har man vist en tydelig differentiering i den etårige overlevelses prognose [35, 36] (se Figur 10)

**Figur 10: 1-års overlevelse hos patienter med eller uden tidligere klinisk forværring [35].**

**A**



No. at risk	0	3	6	9	12
Not worsened	1,511	1,488	1,453	1,396	1,430
Worsened	1,340	1,220	1,139	1,073	1,023

TTCW har i stigende grad været anvendt som effektmål i kliniske studier, dog med lidt variationer i definitionerne [36]. For deltagerne i STELLAR studiet har man benyttet følgende parametre til at afspejle sygdomsprogressionen; forværring af 6MWD, forværring af WHO funktionsklasse, behov for transplantation eller atrial septostomi, mortalitet, PAH-relateret indlæggelse og behov for behandlings eskalering (tabel II).

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

Parametre i klinisk forværring	Klinisk relevans
Forværring af 6MWD	Forværring af patientens trænings kapacitet
Forværring af WHO funktionsklasse	Forværring i sygdom- og symptombyrde
Behov for transplantation eller atrial septostomi	Forværring af sygdom i sådan grad at patienten skal indstilles til transplantation eller atrial septostomi
Mortalitet	Patienten dør
PAH-relateret hospitalsindlæggelse	PAH sygdomsprogressionen forværres og kræver hospitals indlæggelse





Behov for behandlings eskalering	Patienten har kritisk (livreddende) behov for eskalering af behandling eller $\geq 10\%$ opjustering af dosis for prostacyclin behandling
----------------------------------	---

### Validering af parametre der indgår i TTCW;

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

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

**Transplantation/atrial septostomi:** At gennemgå en lungetransplantation eller atrial septostomy er forbundet med betydelige perioperative morbiditet og mortalitets risici, og det er derfor ikke en let beslutning at indstille patienter til denne foranstaltning. På den baggrund, indstilles patienter kun til lungetransplantation i de tilfælde, hvor sygdommen er yderst fremskreden og hvor patientens respons på medicinsk behandling er utilstrækkelig [37]. Behov for lungetransplantation udgør herved et relevant og kritisk trin i den terapeutiske tilgang til PAH både i Danmark og internationalt [5, 18].

**Hospitalsindlæggelse:** PAH-relateret hospitalsindlæggelse indgår som parameter i klinisk forværring da det afspejler sygdomsprogression, herunder at patientens symptomer ikke længere er velkontrolleret af den iværksatte behandling. Omvendt betyder det også, at patienter, der er stabiliseret af behandling, ofte undgår indlæggelser. PAH relaterede hospitaliseringer har vist sig at have prognostisk værdi i forhold til mortalitet idet man har fundet højere mortalitetsrisiko hos patienter med PAH-relaterede hospitalsindlæggelser i forhold til dem, der ikke havde behov for indlæggelse (HR: 6.55, 95% CI: 4.02–10.67) [35, 36].

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

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

- MCI
- French Risk Score

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

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

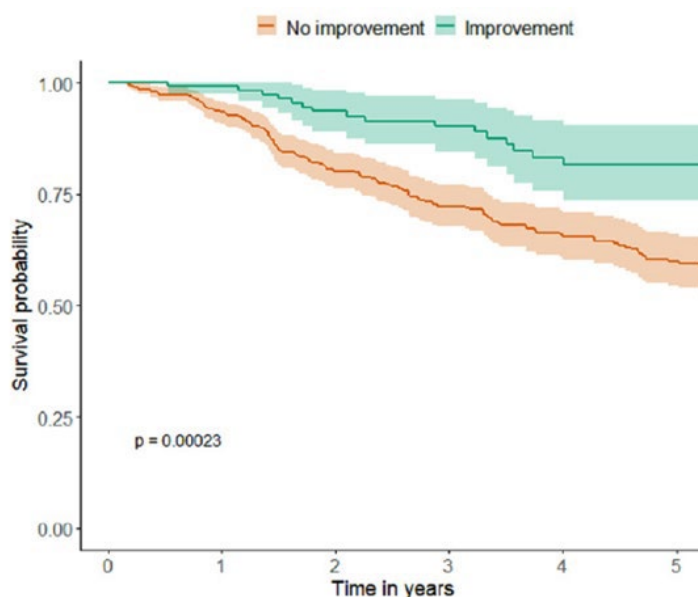
Flere kliniske parametre skal indgå for at vurdere om en patient reelt set er i klinisk forbedring og opnår et behandlingsrespons. Derfor anvendes MCI som et komposit endepunkt, der tager højde for udsving i enkelte parametre og giver et mere samlet billede af patienten. I MCI indgår: 6MWD, WHO funktionsklasse og NT-proBNP, der ifølge 2022



ESC/ERS guidelines er de stærkeste prognostiske prædiktorer i PAH [5]. For at møde endepunktet MCI kræver det, at et defineret sæt af forbedringer opnås i alle parametre, herunder forbedring fra baseline i 6MWD  $\geq$  30 meter, forbedring i WHO funktionsklasse fra III til II/I eller fra II til I og et fald i NT-proBNP niveauer  $\geq$  30 %.

Studier på baggrund af COMPERA registeret har desuden demonstreret, hvordan forbedringer i MCI korrelerer positivt med overlevelsessandsynlighed og indlæggelser. Studiet viste, at femårsoverlevelsen for de patienter, der møder MCI endepunktet (24.1%) signifikant differentierer sig fra de patienter, der ikke når det ( $p=0.00023$ ) (Figur 11)[38].

**Figur 11: Kaplan-Meier overlevelsesdata for patienter der opnår forbedringer i MCI fra baseline til follow-up (n=556, tid til follow-up: median 4.1 måneder [SD: 3.4–5.5])**



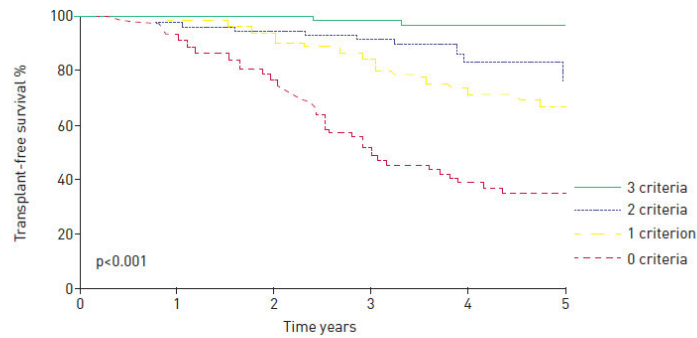
*MCI: multi-component improvement; SD: standard deviation.*

#### *French risk score*

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



**Figur 12: Transplant-free survival by number of achieved low-risk criteria (WHO FC I–II, 6MWD >440m, NT-proBNP <300ng/mL–1).**

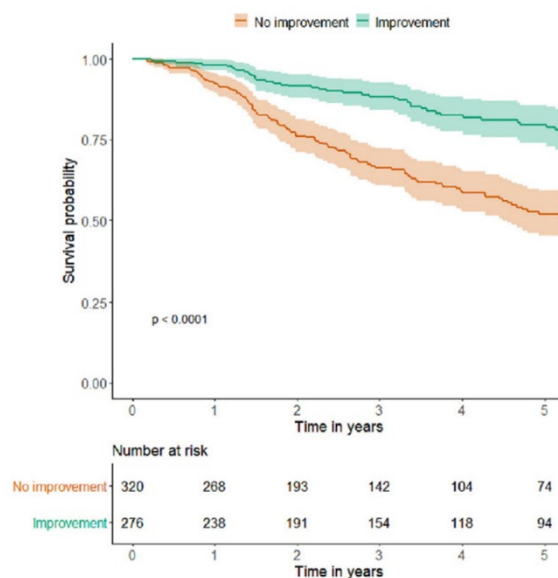


Patients at risk n	0	1	2	3	4	5
3 criteria	115	97	81	63	38	26
2 criteria	145	116	95	72	36	21
1 criterion	175	136	101	62	38	24
0 criteria	168	117	76	39	23	11

FC: functional class; m: meter; mL: milliliters; ng: nanogram; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO: World Health Organization. *Source: Boucly et al., 2017[39]*

For patienter, der forbedrer deres risikoprofil, er femårsoverlevelsen signifikant forbedret i forhold til patienter, der ikke forbedrer deres risikoprofil ( $p < 0,0001$ ) (Figur 13) [34]. Analyser på baggrund af COMPERA har tilmed vist, at forbedring i French Risk Score nøjagtigt kan forudsige langtidsoverlevelse ( $p = 0,0126$ ) samt overlevelse uden klinisk forværring ( $p = 0,0001$ ).

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





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

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

- NT-proBNP
- PVR

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

##### *NT-proBNP*

NT-proBNP er en klinisk relevant biomarkør for belastningen af hjertet og dysfunktion af højre ventrikel. Selve niveauet af NT-proBNP ved baseline har vist sig at have stor prognostisk værdi [40, 41]. Dette blev undersøgt ved post-hoc analyse af data fra GRIPHON studiet (baseret på 574 PAH patienter) der viste, at risikoen for en morbiditet eller mortalitets event var henholdsvis 90 % og 56 % lavere hos patienter med lave eller medium niveauer af NT-proBNP i sammenligning med patienter, der havde høje NT-proBNP niveauer [40]. Yderligere indgår NT-proBNP også i risiko-stratificeringen ved diagnose og opfølgning.

##### *Pulmonal vaskulær resistens (PVR)*

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

Nedbringelse af PVR er et kritisk mål i behandlingen af PAH patienter. Retrospektive studier har vist, at korrelation mellem terapeutisk nedbringelse af PVR og patientens mulighed for at opnå "low-risk" status (fra start til opfølgning efter 6 måneder) [42].



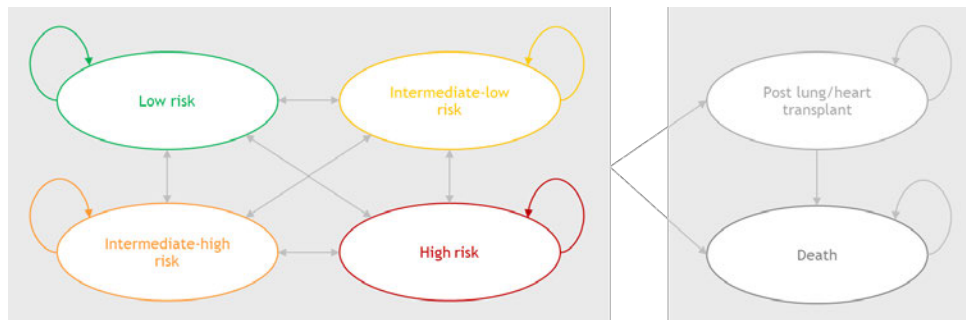
## 4. Sundhedsøkonomisk analyse

### 4.1 Modelstruktur

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

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

Figur 14: Oversigt over modellens sundhedstilstande



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

Modelcykluslængden var i overensstemmelse med besøgsplanen i STELLAR studiet. Den første modelcyklus strakte sig over tre uger (dvs. fra baseline til besøg 1 i STELLAR), den anden cyklus var ni uger (fra besøg 1 til besøg 2), og den tredje cyklus var 12 uger (fra



besøg 2 til besøg 3). Alle cyklusser derefter blev sat til en længde på 12 uger. Cykluslængderne implementeret i modellen giver et passende detaljeringsniveau til at fange ændringer i risikostatus og tilknyttede omkostninger. Derudover blev der anvendt half cycle correction. Modellen er tilpasset til danske forhold. Modelresultater fra den globale model blev publiceret af McLaughlin i starten af 2024 [43].

## 4.2 Modelkarakteristika

Modellens input er beskrevet i tabellen herunder.

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

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
Patientpopulation	Voksne PAH patienter i funktionsklasse II eller III. I modellen er disse patienter inddelt i fire-risk stratificeringen jf. ERS/ERC guidelines.	EMA label søgt til voksne PAH patienter i FC II og FC III.
Perspektiv	Begrænset samfundsperspektiv	Ifølge Medicinrådets metodevejledning [44]
Tidshorisont	Livstid (40 år)	Den valgte tidshorisont opfanger alle relevante helbredsmæssige effekter og omkostninger jf. Medicinrådets metodevejledning [44]  Baseret på gennemsnitsalder ved diagnosticering (47,9 år).
Cykluslængde	Første cyklus er 3 uger, anden cyklus er 9 uger og dernæst vil cykluslængden være 12 uger.	I overensstemmelse med behandlingscyklussens længde dvs. baseline til første besøg (3 uger), første besøg til andet besøg (9 uger), 2.-3- besøg (12 uger). Dernæst vil cykluslængden forblive 12 uger.
Half-cycle correction	Ja	For at tage højde for, at events og transitioner kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt i en cyklus, er half-cycle correction medtaget.
Diskonteringsrente	3,5 %	Medicinrådets metodevejledning [44]



Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
		Finansministeriet [45]
Intervention	Sotatercept	Følger STELLAR studiet.
Komparator(er)	Baggrundsterapi	Da Sotatercept er en tillægsbehandling til nuværende standardbehandling er komparatoren i den økonomiske model som i STELLAR dvs. baggrundsterapi.
Effekt mål	6MWD, WHO FC klasse og NT-proBNP	Se afsnit 3.7

## 5. Oversigt over litteratur

### 5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

Den kliniske og den sundhedsøkonomiske vurdering baserer sig på data fra hhv. interventionsarmen og kontrolarmen fra STELLAR-studiet [28]. Derudover er sotatercept et nye lægemiddel, som i begrænset omfang indgår i anden litteratur, og derfor har vi ikke fundet det nødvendigt at foretage en systematisk litteratursøgning. I ansøgningen anvendes STELLAR mens ikke publicerede sikkerheds- og long term effektdata fra opfølgingsstudiet SOTERIA er medtaget i ansøgningen til fortrolig brug og markeret med gult.



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

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Hoepfer et al. Phase 3 trial of Sotatercept for Treatment of pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2023;388:1478-90.DOI: 10.1056/NEJMoa2213558 [28] Samt ClinicalTrials.gov. A Long-term Follow-up Study of Sotatercept for PAH Treatment (MK-7962-004/A011-12) (SOTERIA). Accessed at: 18-June-2024. Available at: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796337">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796337</a> .	STELLAR	NCT04576988	Start: 25/01/21 Afslutning: 06/12/22 Data cut-off: 28/08/22 Fremtidige data cut-offs: Studiet er afsluttet.	Sotatercept + BGT vs. BGT alene til voksne PAH patienter
	SOTERIA	NCT04796337	Start: 12/05/21 Afslutning: 30/11/27 Data cut-off: 30/09/27 Fremtidige data cut-offs:	Anvendt i ansøgningen til at verificere langtidseffekt og sikkerhed.

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

## 5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

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





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

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

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

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

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

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



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Rosenkranz et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2023;42:102–114 [46]	Risikospecifik dødelighed	Systematisk litteratursøgning	Afsnit 8.1.1: Ekstrapolering af effektdata, tabel 12
Bernstein EJ, Bathon JM, Lederer DJ. Survival of adults with systemic autoimmune rheumatic diseases and pulmonary arterial hypertension after lung transplantation. <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> . 2018;57(5):831-834. doi: <a href="http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex527">http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex527</a> [47]	Dødelighedssandsynlighed per cyklus (12. uge) post hjerte-lunge transplantation	Systematisk litteratursøgning	Afsnit 8.1.2: Beregning af transitionssandsynligheder tabel 13
COMPERA registret	Risikospecifik sandsynlighed for hjerte-lunge transplantation  Risikospecifik sandsynlighed for PAH hospitalisering	Upubliceret data fra COMPERA registret	Afsnit 8.1.2: Beregning af transitionssandsynligheder tabel 13
██████████	Baseline risikostratificeringsfordeling  Vurdering af antallet af årlige hospitalsbesøg samt tidsforbrug ved hver enkel undersøgelse	Danske kliniske eksperter	Afsnit 3.2: Patientpopulation  Afsnit 11.4: Omkostninger til sygdomshåndtering, tabel 28  Afsnit 11.7: Patientomkostninger, tabel 31



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
Vallerie McLaughlin og Marius M. Hoeper	Ekstern validering af ekstrapoleringskurverne for dødelighed	Kliniske PAH eksperter	Afsnit 8: Modelling af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse og Appendix D

---



## 6. Effekt

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

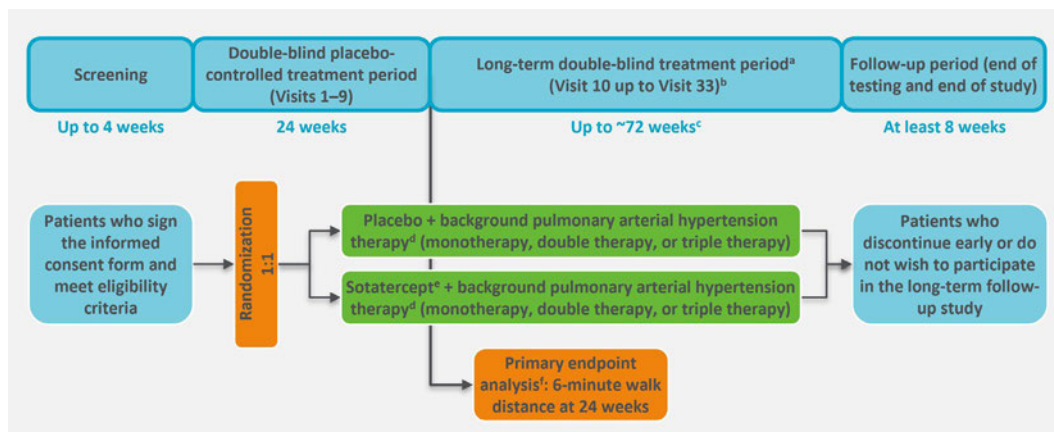
#### 6.1.1 Relevante studier

**STELLAR (hele studie populationen indgår i ansøgningen, subpopulationer bruges ikke)**

STELLAR (ClinicalTrials.gov ID: NCT04576988) er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af sotatercept foretaget med deltagere, der har symptomatisk PAH og er i stabil behandling med BGT [28, 48]. Formålet med STELLAR-studiet var at evaluere effekten og sikkerheden af sotatercept som tillægs-behandling til nuværende BGT i sammenligning med placebo hos voksne med PAH i funktionsklasse II og III. Det primære endepunkt i STELLAR-studiet var ændringen fra baseline til 24 uger i 6MWD, som er et klinisk valideret værktøj og det mest almindeligt anvendte mål for træningskapacitet i PAH [29]. Studiet blev påbegyndt i januar 2021 og sidste deltager modtog sidste dosis i december 2022.

**Studie design:** STELLAR-studiet bestod af en screeningsperiode, en dobbeltblindet placebokontrolleret behandlingsperiode op til 72 ugers varighed samt en opfølgingsperiode på mindst otte uger (Figur 15). Det primære endepunkt og en række af de sekundære endepunkter blev vurderet efter 24 uger. Ved afslutning af STELLAR fik deltagerne tilladelse til at fortsætte behandlingen i det igangværende SOTERIA-studie (ClinicalTrials.gov ID: NCT04796337), som fortsat evaluerer effekten og sikkerheden for patienter, der modtager sotatercept [49].

Figur 15: STELLAR studie design



<sup>a</sup> During the 24-week long-term double-blind treatment period, select study visits were performed as home health care visits.

<sup>b</sup> Long-term double-blind treatment period lasted until the last participant randomized completed the double-blind placebo-controlled treatment period, at which point the study was unblinded and participants were invited to roll over into the long-term follow-up study (SOTERIA).<sup>223</sup>

<sup>c</sup> Long-term double-blind treatment period duration was estimated based on projected enrollment duration and time required for the last participant to complete the double-blind placebo-controlled treatment period.

<sup>d</sup> Background pulmonary arterial hypertension therapy refers to approved pulmonary arterial hypertension-specific medications and consisted of monotherapy or combination therapy with endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators, and/or prostacyclin analogs or receptor agonists.

<sup>e</sup> Sotatercept at a starting dose of 0.3 mg/kg administered subcutaneously with a target dose of 0.7 mg/kg administered subcutaneously.

<sup>f</sup> Primary endpoint analysis was performed after the last participant randomized completed the 24-week double-blind placebo-controlled treatment period.

Source: Hoepfer et al., 2023<sup>24</sup>; ClinicalTrials.org NCT04576988<sup>223</sup>



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

**Randomisering og stratificering:** Efter screeningsperioden (Figur 13) blev deltagerne randomiseret til en af to behandlingsarme for at modtage enten sotatercept eller placebo som tillægsbehandling til BGT. Patienter der opfyldte alle inklusionskriterier blev stratificeret efter WHO FC klasse II eller III og baggrundsterapi (mono-, dobbelt- eller tripel-terapi). I alt blev 323 deltagere randomiseret i et 1:1-forhold til at modtage placebo eller sotatercept hver tredje uge som tillæg til deres baggrundsterapi.

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

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

**Baseline karakteristik:** Se deltagernes baselinekarakteristik i tabel 9. Hertil, havde studiepopulationen en række komorbiditeter ved baseline. 5,3 % af deltagerne havde koronararterie sygdom", 6,2 % havde diabetes, 18.6 % havde hypertension, 7,7 % var overvægtige og 4,3 % havde tidligere haft lunge-emboli (STELLAR studiet tabel S7)[28].

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

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



Tabel III: Fordeling af baggrundsterapi i STELLAR

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

ERA: endothelin receptor antagonist; N: number of participants in the treatment group or overall; n: number of participants in the category; PDE5i: phosphodiesterase type 5 inhibitor; prostacyclin: prostacyclin analogs and prostacyclin receptor analogs; sGCs: soluble guanylate cyclase stimulator.<sup>a</sup> Background therapy was not pre-specified in the protocol; rather, participants were treated according to their respective physicians and countries. Treatments included monotherapy, double therapy, or triple therapy with combinations of endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators, prostacyclin analogs, and prostacyclin receptor agonists. Participants who were receiving prostacyclin infusion therapy were also included in one of the other categories of therapy. <sup>b</sup> Prostacyclin infusion therapy includes intravenous epoprostenol and intravenous or subcutaneous treprostinil. <sup>c</sup> Includes intravenous epoprostenol and intravenous or subcutaneous treprostinil. Note: incidence rates are presented as n/N (%). Source: Hoepfer et al., 2023[50]



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

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgingsperiode
STELLAR NCT04576988 [28]	Randomiseret fase III/ublindet/placebo-kontrolleret	24-ugers dobbeltblændet studie periode efterfulgt af "long-term" blændet periode (op til 72 uger).	PAH patienter i baggrundsterapi	Sotatercept	Placebo	Ændring i 6MWD (uge 24), ændring i MCI (uge 24), ændring i PVR (uge 24), ændring i NT-proBNP (uge 24), ændring i WHO-FC (uge 24), TTCW (op til uge 72), French Risk Score (uge 24), PAH-SYMPACT - physical impact score (uge 24), PAH-SYMPACT – Cardiopulmonal impact score (uge 24), PAH-SYMPACT – Cognitive/Emotional impact score (uge 24).



## 6.1.2 Sammenlignelighed af studier

Idet analysen alene baserer sig på resultaterne fra STELLAR, er dette afsnit ikke relevant. Det bemærkes i øvrigt, at sotatercept er en tillægsbehandling til øvrig PAH-behandling.

### 6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

Tabel 9 er udfyldt på baggrund af STELLAR studiet.

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

	STELLAR	
	Sotatercept + BGT	BGT
Alder, år	47.6 ± 14.1	48.3 ± 15.5
Kvinder, n (%)	129 (79.1 %)	127 (79.4 %)
BMI	26.1 ± 5.7	26.6 ± 6.1
Tid siden PAH diagnose, år	9.2 ± 7.3	8.3 ± 6.7
Klassifikation af PAH, n (%)		
Idiopatisk PAH	83 (50.9 %)	106 (66.3 %)
Familier PAH	35 (21.5 %)	24 (15.0 %)
Associeret med CTD	29 (17.8 %)	19 (11.9 %)
Drug/toksin induceret	7 (4.3 %)	4 (2.5 %)
Associeret med shunt korrigering ifm CHD	9 (5.5 %)	7 (4.4 %)
WHO funktionsklasse II, n (%)	79 (48.5 %)	78 (48.8 %)
WHO funktionsklasse III, n (%)	84 (51.5 %)	82 (51.3 %)
Geografi, n (%)		
Nordamerika	49 (30.10 %)	56 (35.0 %)
Sydamerika	13 (8.0 %)	15 (9.4 %)
Europa	91 (55.8 %)	77 (48.1 %)
Asien-Pacific	10 (6.1 %)	12 (7.5 %)
Hæmoglobin, g/dl	13.9 ± 1.7	13.7 ± 1.6
6MWD, m	398.5 ± 83.5	407.0 ± 78.2





STELLAR		
	Sotatercept + BGT	BGT
NT-proBNP, pg/mL	1037.5 ± 2498.6	1207.8 ± 2694.4
Pulmonary vascular resistance, dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	781.3 ± 398.5	745.8 ± 313.5
Cardiac output, L/min	4.9 ± 1.3	4.8 ± 1.2
Mean pulmonary arterial pressure (mPAP), mm Hg	53.0 ± 14.6	52.2 ± 13.0

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

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

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

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

	Værdi i dansk population (svarer til STELLAR [28])	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (STELLAR [28])
Alder	47,9 år	47,9 år
Køn	Kvinder: 80,9 % Mænd: 19,1 %	Kvinder: 80,9 % Mænd: 19,1 %
Patientvægt	70,1 kg	70,1 kg

### 6.1.4 Effekt – resultater pr. STELLAR

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



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

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

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

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

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

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



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

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

## 1. Patientens træningskapacitet og symptombyrde

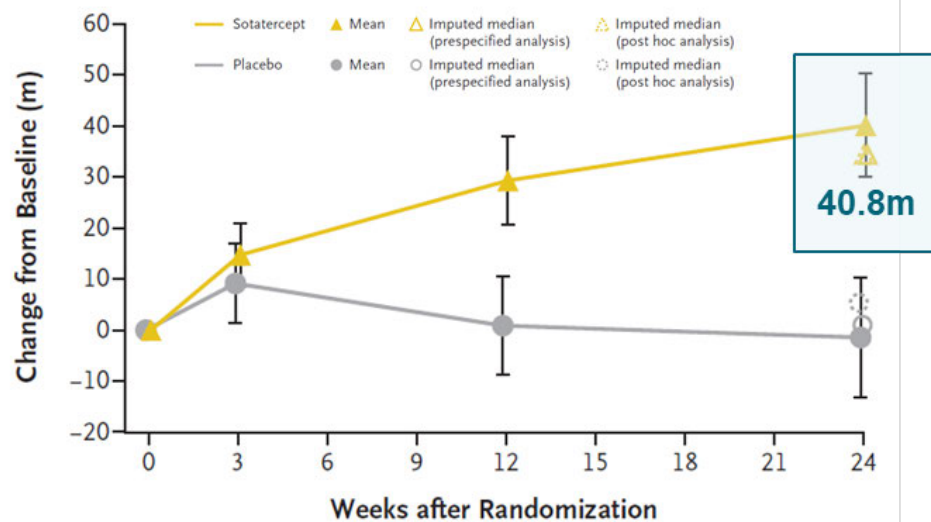
### Effekten af sotatercept på 6MWD

For det primære endepunkt, 6MWD fandt man, at sotatercept i tillæg til baggrundsterapi resulterede i statistisk signifikante og klinisk betydningsfulde forbedringer i forhold til placebo. Fra baseline til 24 uger, var den observerede gennemsnitlige ændring i 6MWD på 40,1 m (95% CI, 29,9-50,2) for sotatercept-armen sammenlignet med 1,4 m (95% CI, -13,2-



10,3) for placebo-armen (Figur 16). Det forud specificerede Hodges Lehmann-lokationsskifte estimat af forskellen mellem grupperne for sotatercept vs. placebo i uge 24 var 40,8 m (95 % CI: 27,5–50,2,  $p < 0,001$ ). Denne afstand var et godt stykke over den etablerede MCID for 6MWD på 33 m (se afsnit 3.7.1).

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



**No. at Risk**

Sotatercept	163	157	154	157
Placebo	160	154	151	147

The line graph shows the observed mean changes from baseline in 6-minute walk distance (in meters) in the sotatercept group (solid triangles) and placebo group (solid circles) with 95% confidence intervals. Walking distance was recorded at prespecified trial visits (i.e., week 0 [baseline], week 3, week 12, and week 24) during the first 24 weeks of the trial. The data shown are for patients with available data (observed) over time. The imputed median changes from baseline at week 24 for the prespecified and post hoc analyses are plotted as open symbols (open triangle for sotatercept and open circle for placebo). The prespecified and post hoc imputed medians are shown as open symbols with solid and dashed lines, respectively. For the prespecified analysis, missing values at week 24 owing to death or nonfatal clinical worsening events were assigned worst and second-worst rank scores, respectively. For the post hoc analysis, patients with missing values at week 24 owing to death were excluded from the analysis, whereas missing values owing to nonfatal clinical worsening events were imputed as the overall mean. For both the prespecified and post hoc analyses, missing values at week 24 owing to reasons other than death or nonfatal clinical worsening events were imputed with the use of standard multiple imputation with a fully conditional specification model in which the data were assumed to be missing at random (see the Statistical Analyses section in the Supplementary Appendix). The confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and cannot be used to infer definitive treatment effects. Source: Hooper et al., 2023 [28].

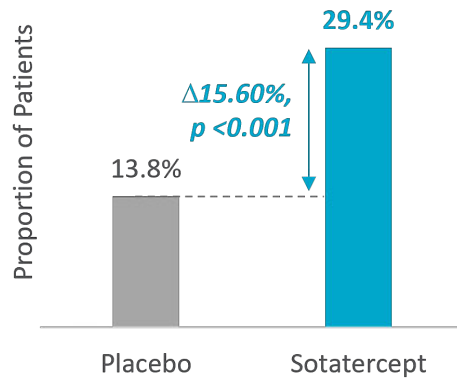
**Effekten af sotatercept på WHO-FC**

Efter 24 ugers behandling var WHO-FC signifikant forbedret hos de deltagere, der modtog sotatercept i sammenligning med placebo-armen ( $p < 0,001$ ). 29,4 % (95% CI: 22,6-37,1) af



deltagerne, der modtog sotatercept forbedrede WHO FC klasse, mens 13,8 % (95% CI: 8,9-20,2) opnåede forbedringer på eksisterende baggrundsbehandling (figur 17).

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



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

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

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

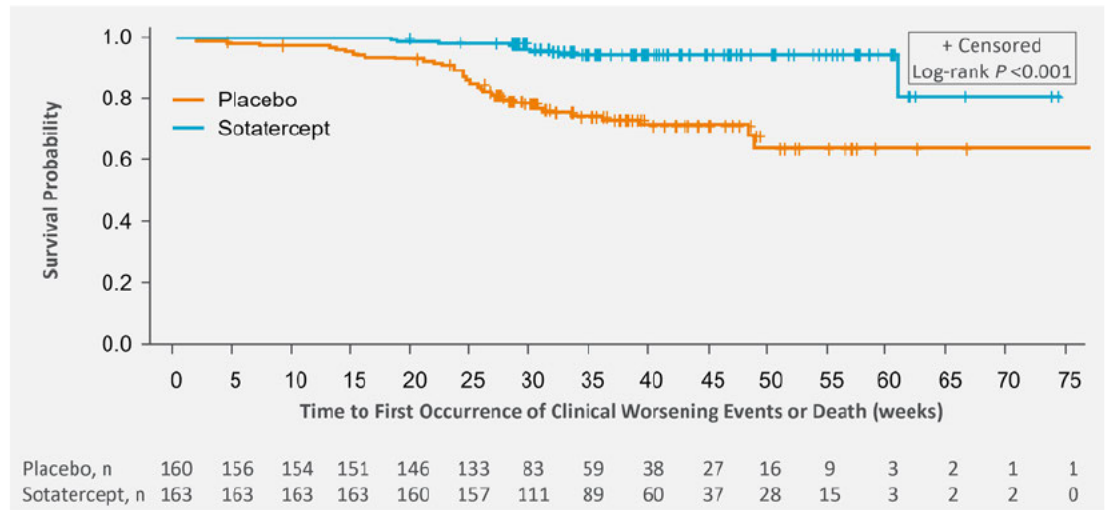
### Effekten af sotatercept på TTCW

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

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



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



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

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

95% CI: 95% confidence interval; m: meter; N: number of participants in the treatment group or overall; n: number of participants in the category; PAH: pulmonary arterial hypertension. \*Dates and times of reported adverse events were used by the adjudication committee to determine death or first non-fatal clinical worsening event. Participants could have more than one assessment for their first occurrence of non-fatal clinical worsening event or death. A single patient could have more than one clinical worsening event but was only counted once for the time to death or clinical worsening analysis. Note: there is a significant drop in the number of participants who died or experienced at least one clinical worsening event,  $p < 0.001$ . Source: Hoeper et al., 2023 [28].



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

### 3. Patientens mortalitetsrisiko baseret på multiparameter tilgang

- MCI
- French Risk Score

#### *Effekten af sotatercept på MCI*

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

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

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

Secondary endpoint parameter	Sotatercept + BGT	BGT
	(N=163)	(N=160)
<b>Baseline component values</b>		
Baseline 6MWD, m (SD)	397.6 $\pm$ 84.3	404.7 $\pm$ 80.6
Baseline WHO FC, %	FC II: 48.5	FC II: 48.8
	FCIII: 51.5	FC III: 51.3
Baseline NT-proBNP, pg/mL (SD)	1207.8 $\pm$ 2694.4	1037.5 $\pm$ 2498.6
<b>Proportion of participants who achieve individual component</b>		
6MWD improvement $\geq$ 30 m, %	53.4	22.0
Improvement in WHO FC, % (95% CI)	29.4 (22.6–37.1)	13.8 (8.9–20.2)
Improvement in NT-proBNP $\geq$ 30% or maintenance / achievement of NT-proBNP <300 pg/mL, %	85.2	40.3
Improvement in all 3 components, % (95% CI)	38.9 (31.3–46.9)	10.1 (5.9–15.8)

6MWD: 6-minute walk distance; m: meter; N: number of participants in the treatment group or overall; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SD: standard deviation; WHO FC: World Health Organization

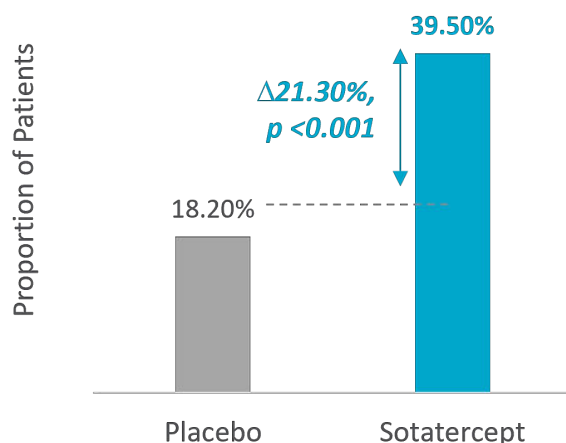


Functional Class; WHO FC II: slight limitation of activity (ordinary activities cause some symptoms); WHO FC III: marked limitation of activity (less than ordinary activity causes symptoms). Source: Hoepfer et al., 2023 [28].

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

Signifikant flere af deltagerne, der modtog sotatercept opnåede en lav "French Risk Score" (hvor patienten møder alle af tre parametre; 6MWD > 440 m, WHO-FC I eller II og NT-proBNP < 300 ng/L) i sammenligning med placebo-armen ( $p < 0.001$ ). 39,5 % (95% CI: 31,9-47,5) af deltagerne, der modtog sotatercept mødte kriterierne for lav "French Risk Score" efter de 24 uger, mens dette var tilfældet for 18,2 % (95% CI: 12,6-25,1) af deltagerne i placebo-armen. Hermed blev mere end dobbelt så mange af patienterne, der modtog sotatercept nedbragt i lav risiko (figur 19), som er et vigtigt mål at opnå i forhold til PAH overlevelsesprognosen, jf. ERS-guidelines

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



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

Heraf udleder vi, at tillæg af sotatercept vil skabe signifikant klinisk forbedring baseret på disse multi-parameter effektmål; MCI og "French Risk Score". Den signifikante forbedring, der opnås med sotatercept på alle effektmålene vil, som beskrevet i valideringen, have betydning for patientens samlede overlevelsesmulighed.

#### 4. Patientens hjertefunktion og hæmodynamiske forbedringer

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

#### Effekten af sotatercept på NT-proBNP

Fra baseline til 24 uger opnåede deltagerne, der modtog sotatercept som tillæg til deres baggrundsterapi, en statistisk signifikant reduktion i NT-proBNP på 230,3 pg/ml (95% CI: -





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

#### *Effekten af sotatercept på PVR*

Reduktion i PVR er indikator for effektiv PAH behandling og sygdommens sværhedsgrad. Fra baseline til 24 uger opnåede deltagerne, der modtog sotatercept en statistisk signifikant reduktion i PVR på  $-165,1$  dyn·sec·cm<sup>-5</sup> (95% CI:  $-176,0$  to  $-152,0$ ) i sammenligning med deltagerne i placebo-armen, hvor man så en stigning på  $32,8$  dyn·sec·cm<sup>-5</sup> (95% CI:  $26,5$ - $40$ ). Sotatercepts evne til at nedbringe PVR hos patienter i baggrundsterapi anses for at have betydningsfuld klinisk værdi i forhold til bremse sygdomsprogressionen og lindre patientens symptombyrde.

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

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

Post-hoc-analyser fra STELLAR-studiet er blevet publiceret for at demonstrere effekten af sotatercept på flere hæmodynamiske parametre samt på selve hjertefunktionen [51]. Signifikante forbedringer på tværs af flere RHC- og ekkokardiografi-parametre blev observeret hos patienterne, der modtog sotatercept i sammenligning med placebo. Hos deltagere der modtog sotatercept blev mPAP signifikant reduceret med et fald på  $-13,6$  mmHg (SD,  $\pm 0,76$ ) fra baseline ved uge 24 sammenlignet med  $0,3$  mmHg (SD,  $\pm 0,79$ ) hos dem der modtog placebo. mPAP er et klinisk valideret hæmodynamisk mål, der bruges som diagnostik kriterie for PAH og til at vurdere sygdommens sværhedsgrad. Et fald i mPAP er korreleret med nedsat sygdomssværhedsgrad og langsigtede forbedringer hos patienter med idiopatisk PAH [52].

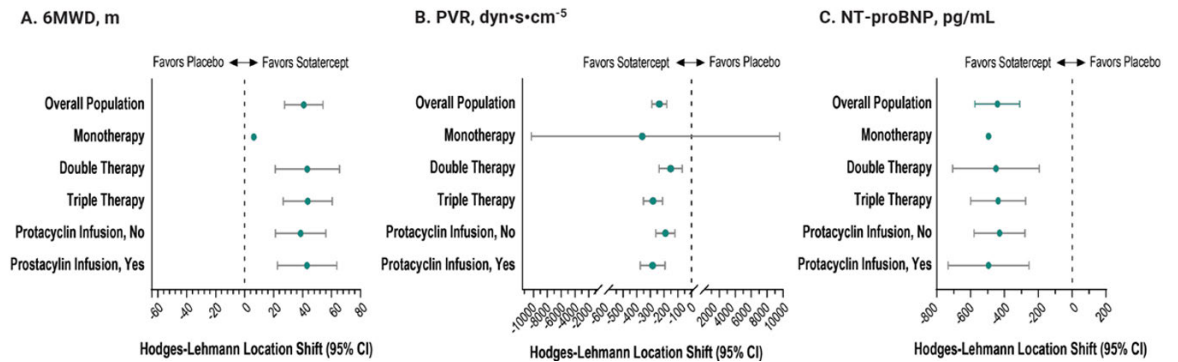
Desuden viste post-hoc analyserne af ekkokardiografi-data, at sotatercept har gavnlige effekter på hjertefunktionen. I sammenligning med placebo opnåede deltagerne, der modtog sotatercept, signifikante forbedringer i "pulmonary arteriel compliance", i "mean right atria pressure" (mRAP), i "RV work" og "pulmonary arteriel elastance" [51].

#### **Effekten af sotatercept stratificeret efter baggrunds-behandling og prostacyclin (PCA)-brug.**

Post-hoc-analyser af STELLAR-studiet blev udført for at undersøge sikkerheden og effekten af sotatercept versus placebo for deltagere i forskellige kombinationer af baggrunds-behandling samt prostacyclin-behandling. Forskellen fra baseline til uge 24 for endepunkterne 6MWD, PVR og NT-proBNP viste en favoriserende effekt af sotatercept i sammenligning med placebo for alle baggrunds-behandlinger ( $p < 0,001$ ), dog med numeriske ikke-signifikante forbedringer for monoterapi-gruppen (Figur A) [53].



**Figure A: Hodges-Lehmann location shift\* estimate of the between-group change from baseline<sup>†</sup> in (A) 6MWD, (B) PVR, and (C) NT-proBNP at week 24 across background therapy subgroups**



\*Median of all paired differences

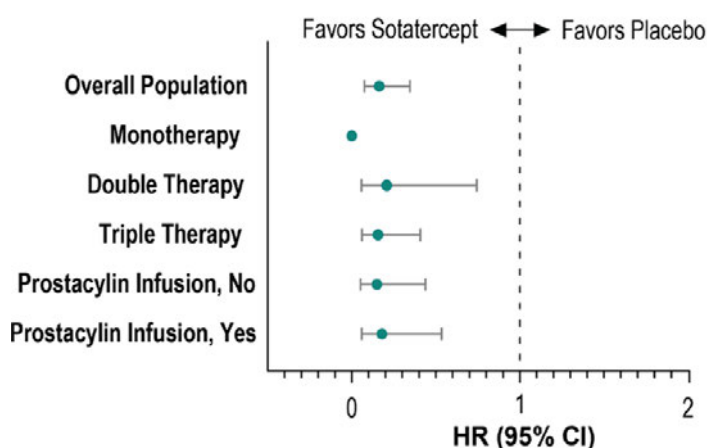
<sup>†</sup>Baseline is the measurement at visit 1/screening prior to first dose of study medication. If Week 24 value was missing due to death or non-fatal clinical worsening event, then a standard multiple imputation method was used to impute missing values.

Number of participants in the stratified background therapies are given in table III.

### Event-fri overlevelse afhængig af baggrunds-behandling:

Den event-frie overlevelse var forlænget med sotatercept versus placebo på tværs af de fleste baggrunds-behandlinger ( $p \leq 0,008$  for alle undtagen monoterapi), hvilket afspejler resultater set i den samlede undersøgelsespopulation i STELLAR (Figur B). Yderligere blev der set en numerisk forbedring med sotatercept versus placebo ( $p=0,090$ ) i monoterapigruppen, men CI for HR kunne ikke beregnes på grund af for få hændelser hos patienterne i mono-terapi.

**Figure B. Summary of fatal and non-fatal clinical worsening events by background therapy subgroup**



HR: Hazard ratio for fatal and non-fatal clinical worsening events.

Ovenstående resultater for sub-populationer i STELLAR studiet, viser en konsistent effekt af sotatercept på tværs af baggrund-behandlingerne, og understreger de potentielle

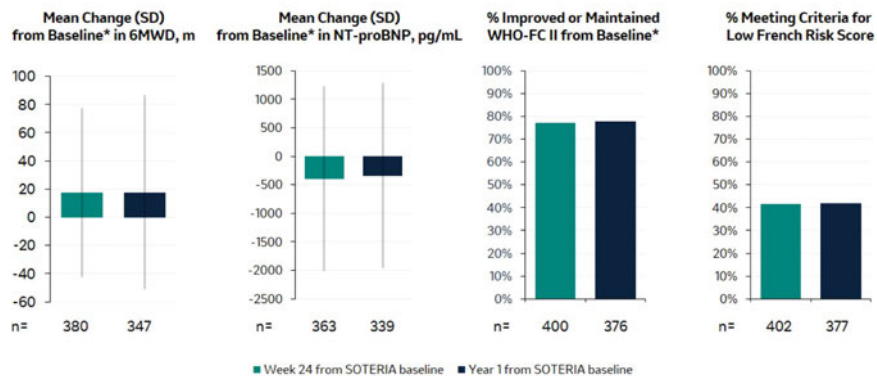


terapeutiske fordele ved sotatercept hos patienter med PAH, når det anvendes i tillæg til enten dobbelt- eller trippel baggrunds-behandling samt før eller efter infusions-prostacyclin.

Analyserne er begrænset af det lave antal deltagere i udvalgte undergrupper, og deraf var det ikke muligt at stratificere disse kategorier yderligere baseret på PCA-brug. Det skal også bemærkes, at disse analyser ikke blev justeret for multiplicitet. En mere detaljeret analyse af den observerede konsistente behandlingseffekt på tværs af baggrundsbehandlingerne, defineret ved kombinationsbehandlingsregimer og prostacyclin-infusionsbrug, afventer et større og mere omfattende datasæt.

### Opretholdelse af effekt over tid (open-label SOTERIA)

Alle deltagere i det kliniske udviklingsprogram for Sotatercept har haft mulighed for at fortsætte behandlingen i et igangværende open-label studie, SOTERIA (ClinicalTrials.gov ID: NCT04796337), hvor det primære formål er at følge bivirkningsprofilen (forekomst af hændelser) over længere tid. Som sekundært formål følger man ligeledes patienternes opretholdelse af de kliniske parametre; 6MWD, NT-proBNP, WHO funktionsklasse og lav "French Risk Score".



\*Baseline is the measurement at Visit 1 or the last measure from the parent study before rollover.







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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Opsummering af effekt-resultater

Sotatercept er en "first-in-class" ASI, der er rettet mod Activin/BMPRII-signaleringsvejen, der genopretter balancen mellem pro- og anti-proliferativ signalering og hermed modvirker den patologiske cellulære hyperproliferation og re-modellering af lunge-arterierne. Effektræsultaterne for sotatercept viser, hvordan dette nye "first-in-class" lægemiddel signifikant kan forbedre PAH patienternes liv med sygdommen. Patienter, der fik sotatercept, opfyldte det primære endepunkt og de første otte hierarkiske sekundære endepunkter. De signifikante effektræsultater med sotatercept afdækker alt fra patienternes træningskapacitet og symptombyrde, forekomsten af kliniske hændelser (inklusive død), mortalitetsrisiko samt parametre, der afspejler hjertefunktion og hæmodynamik.

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



Baseret på STELLAR studiet opnås følgende effektresultater ved tillæg af sotatercept hos PAH patienter i forskellige kombinationer af baggrundsterapi;

- 6MWD forbedres med 40,8 m, versus 1,4 m for patienter i baggrundsterapi
- WHO-FC forbedres for 29,4 % af patienterne, versus 13,8 % af patienterne i baggrundsterapi
- TTCW (tiden indtil død eller klinisk forværring) viser, at sotatercept reducerer risikoen for død eller kliniske hændelser med 84 % i forhold til baggrundsterapi
- MCI blev opnået for 38,9 % af patienterne, versus 10,1 % af patienterne i baggrundsterapi
- Lav "French Risk Score" blev opnået for 31,5 % af patienterne, versus 18,2 % af patienterne i baggrundsterapi
- Biomarkøren for hjertesvigt, NT-proBNP reduceres med -230,3 pg/ml, men stiger 58,6 pg/ml hos patienter i baggrundsterapi
- Lungekarmodstanden, PVR, reduceres med -165,1 dyn · sec · cm<sup>-5</sup>, men stiger 32,8 dyn · sec · cm<sup>-5</sup> hos patienter i baggrundsterapi
- Sammenlignet med patienter, der fik baggrundsbehandling alene, førte tilføjelse af sotatercept til en markant reduktion i mPAP 13,9 mmHg fra baseline.
- [REDACTED]

Ovenstående effektresultater skal ses i sammenhold med sotatercepts tolerable sikkerhedsprofil (beskrevet i afsnit 9).

## 7. Komparative analyser af effekt

Idet sotatercept er en tillægsbehandling til eksisterende behandling, er komparatoren i STELLAR baggrundsterapi. Dermed er dette afsnit ikke relevant. Tabel 11 er dog udfyldt.

### 7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

N/A

### 7.1.2 Syntesemetode

N/A

### 7.1.3 Resultater fra den komparative analyse

I tabellen herunder ses resultaterne af effektsammenligningerne fra STELLAR.



Table 11. Results from the comparative analysis of sotatercept + BGT vs. BGT alone

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

#### 7.1.4 Effekt – resultater pr. [effekt mål]

N/A

## 8. Modelling af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

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

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



### 8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

For at informere om langsigtede dødelighedssandsynligheder af alle årsager per risikostratum blev parametriske regressionsmodeller tilpasset til langsigtede Kaplan-Meier (KM) overlevelseskurver. I base casen blev KM-kurver fra Rosenkranz et al. (2023) [46] benyttet da de tilknyttede baseline patientkarakteristika af kliniske eksperter blev anset for at være de mest sammenlignelige med STELLAR populationen. Der anvendes KM-kurver for kohorten i Rosenkranz et al. studiet uden komorbiditeter. KM-kurver fra Boucly et al. (2022) [54] blev brugt i scenarieanalyser. Derudover blev antagelsen om proportional hazard testet for at se, om fælles tilpassede eller separat tilpassede parametriske modeller var det bedre valg til modellering af OS (for flere detaljer se Appendix D).

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

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

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

For overlevelse blev mortalitetsrisikoen inden for hver modelcyklus begrænset til ikke at være lavere end den alders- og kønsmatched generelle befolkningsdødelighed i Danmark. Life tables er hentet fra Danmarks Statistik [55].

#### 8.1.1.1 Ekstrapolering af dødelighed


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

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

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
Datainput	Rosenkranz et al. 2023 [46].
Model	Fuld parametriske overlevelsesmodeller: eksponentiel, gamma, generaliseret gamma, Gompertz, log-logistisk, log-normal og Weibull: Fuld parametriske overlevelsesmodeller: eksponentiel, gamma,



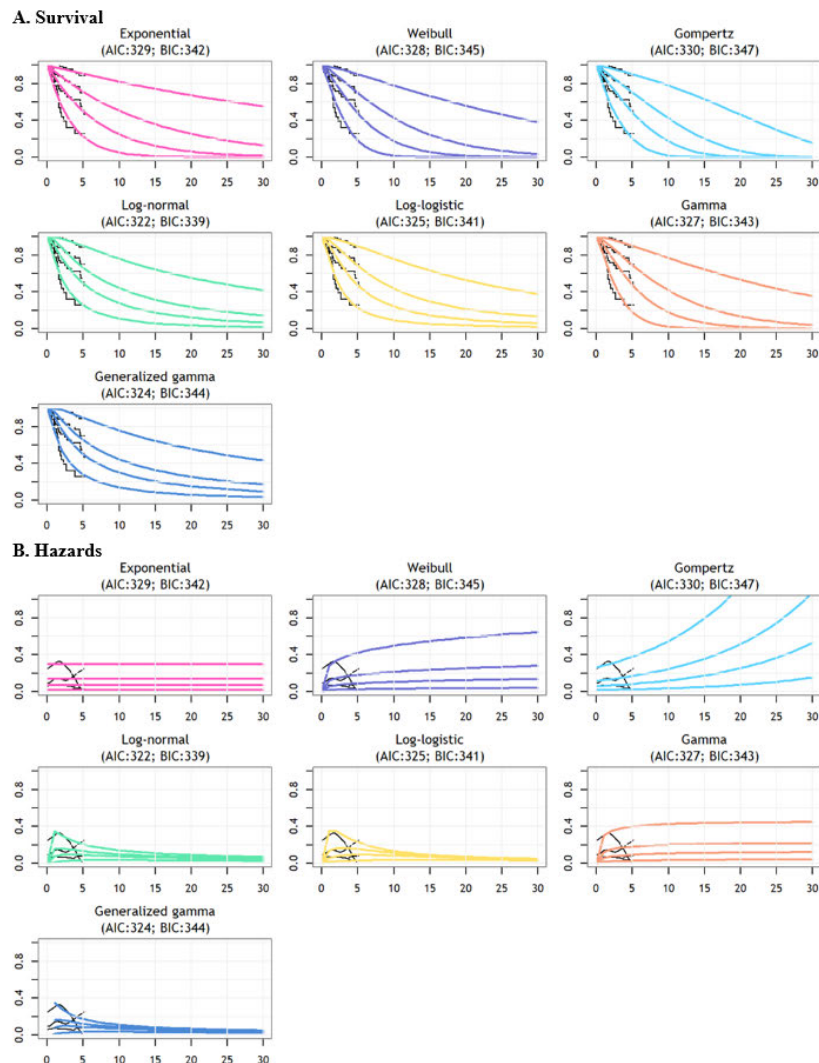


Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
	generaliseret gamma, Gompertz, log-logistisk, log-normal og Weibull.
Antagelse om proportionale hazard mellem intervention og komparator	Ja
Funktion med bedste AIC fit	Log-normal (alle risikogrupper – begge arme)
Funktion med bedste BIC fit	Log-normal (alle risikogrupper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

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



**Figur 21: Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikospecifik overlevelse baseret på Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazardkurver**



**Notes:**

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

### 8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

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

Grundet det meget lille antal transplantationshændelser i STELLAR (og begrænsede data i litteraturen generelt), blev eksterne data brugt til at informere transplantationsrelaterede modelinput. Specifikt blev sandsynligheden for lunge-/hjertertransplantation og post-



transplantationsdødelighed opnået fra henholdsvis upublicerede COMPERA-registerdata fra den virkelige verden og publiceret litteratur [56].

De risiko specifikke transitionssandsynlighederne for død er i base casen baseret på data fra Rosenkranz et al. (2023), som bruger RWE fra COMPERA registret [46].

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

Helbredsstadie(fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference
Low risk	Intermediate-low risk	Kortsigtede transitionssandsynligheder (inden uge 24) er baseret på observeret patient data fra STELLAR, mens langsigtede transitionssandsynligheder (fra uge 24) er baseret observerede STELLAR-data fra uge 12 til 24.  Risiko stratificeringen blev baseret på patienternes funktionsklasse, 6MWD og NT-proBNP mål.	STELLAR
	Intermediate-high risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
	High risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
Post lunge/hjerte transplantation		Grundet manglet på data blev det antaget at sandsynligheden for var 0%. Denne antagelse er i overensstemmelse med 2022 ERS guidelines.	Antagelse
Død		De risikospecifikke dødelighedssandsynligheder blev baseret på publiceret data fra COMPERA registret.	Rosenkranz et al. (2023)
Intermediate-low risk	Low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
	Intermediate-high risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
	High risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR



	Post lunge/hjerte transplantation	Grundet mangel på data blev det antaget at sandsynligheden er 0%. Denne antagelse er i overensstemmelse med 2022 ERS guidelines.	Antagelse
	Død	De risikospecifikke dødelighedssandsynligheder blev baseret på publiceret data fra COMPERA registret.	Rosenkranz et al. (2023)
Intermediate-high risk	Low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
	Intermediate-low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
	High risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
	Post lunge/hjerte transplantation	På baggrund af COMPERA registret blev det vurderet at risiko for transplantation var 0,05%.	Upubliceret data fra COMPERA registret
	Død	De risikospecifikke dødelighedssandsynligheder blev baseret på publiceret data fra COMPERA registret.	Rosenkranz et al. (2023)
High risk	Low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
	Intermediate-low risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
	Intermediate-high risk	(se tidligere beskrivelse af metode)	STELLAR
	Post lunge/hjerte transplantation	På baggrund af COMPERA registret blev det vurderet at risiko for transplantation var 0,07%.	Upubliceret data fra COMPERA registret
	Død	De risikospecifikke dødelighedssandsynligheder blev baseret på publiceret data fra COMPERA registret.	Rosenkranz et al. (2023)



Post lunge/hjerte transplantation	Død	Fra publiceret data blev det vurderet at sandsynligheden for død blandt post-transplanterede var 2,8%.	Bernstein et al. (2018)
-----------------------------------	-----	--	-------------------------

I den sundhedsøkonomiske model blev transitionssandsynlighederne modelleret over to tidsperioder:

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

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

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

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

Transition	Sotatercept + BGT				BGT alone			
	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
<b>From low risk to</b>								
Weeks 0 to 3	93.5%	6.5%	0.0%	0.0%	93.0%	7.0%	0.0%	0.0%
Weeks 3 to 12	90.7%	9.3%	0.0%	0.0%	77.5%	22.5%	0.0%	0.0%
Weeks 12 to 24	94.5%	5.5%	0.0%	0.0%	87.5%	10.0%	2.5%	0.0%
Week 24+**	94.5%	5.5%	0.0%	0.0%	87.5%	10.0%	2.5%	0.0%
<b>From intermediate-low risk to</b>								
Weeks 0 to 3	21.7%	76.7%	1.7%	0.0%	8.3%	80.0%	11.7%	0.0%
Weeks 3 to 12	36.5%	59.6%	3.8%	0.0%	13.0%	79.6%	7.4%	0.0%
Weeks 12 to 24	29.2%	62.5%	8.3%	0.0%	11.7%	71.7%	15.0%	1.7%
Week 24+**	29.2%	62.5%	8.3%	0.0%	11.7%	71.7%	15.0%	1.7%
<b>From intermediate-high risk to</b>								
Weeks 0 to 3	0.0%	44.7%	52.6%	2.6%	0.0%	13.2%	86.8%	0.0%
Weeks 3 to 12	10.0%	35.0%	55.0%	0.0%	0.0%	19.4%	72.2%	8.3%



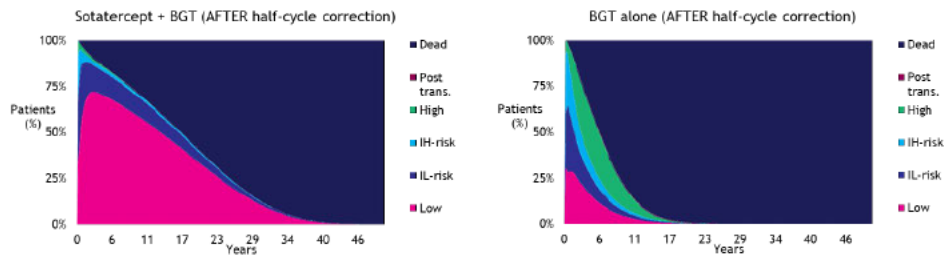
Transition	Sotatercept + BGT				BGT alone			
	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Weeks 12 to 24	0.0%	54.5%	45.5%	0.0%	0.0%	12.0%	72.0%	16.0%
Week 24+**	0.0%	54.5%	45.5%	0.0%	0.0%	12.0%	72.0%	16.0%
From high risk to*								
Weeks 0 to 3	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%
Weeks 3 to 12	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%
Weeks 12 to 24	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Week 24+**	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%

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

\*\* Observed STELLAR data from week 12 to 24 were used to inform the TPs beyond 24 weeks using the LOCF approach. Abbreviation: BGT, BGT; LOCF, last observation carried forward

I nedenstående figur angives andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus i et stablet diagram.

**Figur 22: Andelen af patienter i hvert helbredsstadie pr. cyklus for sotatercept + BGT og BGT alene.**



De data, der ligger til grund for sandsynlighederne for indlæggelse ved sygdomsforværring, som inkluderes i den sundhedsøkonomiske model, bygger på data fra COMPERA-studiet, som indeholdt rater for indlæggelser og transplantationer per patient-år. Populationerne i hhv. COMPERA- og STELLAR-studiet er sammenlignelige, idet begge studier indeholder BGT.

## 8.2 Præsentation af effektdata fra andre kilder

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

## 8.3 Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger

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



## 8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

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

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

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

**Tabel 14. Estimeret i modellen**

	Modelleret gennemsnit	Modelleret median	Observeret median fra STELLAR
Sotaterecept + BGT	12,29 år	N/A	N/A
BGT alene	3,75 år	N/A	N/A

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

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

Behandling	Behandlingslængde [måneders]	Low risk [måneders]	Intermediat e-low risk [måneders]	Intermediat e-high risk [måneders]	High risk [måneders]	Post transplant [måneders]
Sotaterecept + BGT	201,3	162,9	31,9	5,2	1,2	0,1
BGT alene	72,7	18,5	14,2	10,9	28,2	0,8

# 9. Sikkerhed

## 9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

Sikkerhedspopulationen udgør alle deltagere, der modtog  $1 \geq$  dosis af studiebehandlingen. Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele STELLAR studiet [28] og i 56



dage efter sidste dosis med sotatercept eller placebo. Disse hændelser blev fulgt indtil en tilbagevenden til baseline, opløsning eller data-cutoff-datoen. Alvorlige uønskede hændelser blev fulgt indtil ophør eller indtil hændelsen blev anset for at være kronisk eller stabil. I nedenstående tabel 16, fremgår sikkerhedshændelser registreret i den placebo-kontrollerede behandlingsperiode på 24 uger, som svarer til perioden for rapporteret effektdata. CTCAE-grad hændelser er ikke indsamlet i STELLAR studiet og dermed udeladt af tabellen.

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

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





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

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

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

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

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

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

### Opsummering på sikkerhedsdata

Overordnet set, er sotatercept veltolereret som tillægsbehandling til BGT, og man ser i STELLAR studiet, at færre end 2 % af patienterne, der modtager sotatercept ophører behandlingen pga. bivirkninger eller dødsfald. I den dobbelt-blændende placebo-kontrollerede behandlingsperiode på 24 uger observeres ingen dødsfald i sotatercept-gruppen, mens seks dødsfald forekommer hos patienterne i BGT.



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

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

#### Uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model

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

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

Uønskede hændelser	Intervention	Komparator
N/A		

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

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



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

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



# 10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

**Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet**

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
EuroQol (EQ)-5D-5L	STELLAR	Instrumentet anvendes både til at belyse den helbredsrelaterede livskvalitet og til at beregne nytteværdier

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

### 10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

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

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

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

EQ-5D-5L er et generisk valideret instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet. Det består af fem spørgsmål, der berører fem dimensioner af helbredsrelateret livskvalitet: Bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter og ubehag samt angst og depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L inkluderer desuden en graderet (0-100) horisontal skala Visuel Analog Skala (VAS), hvorpå deltagerne kan angive deres generelle helbredstilstand på tidspunktet for opgørelsen. EQ-5D-5L blev brugt til at beregne health utilities, der anvendes i de sundhedsøkonomiske analyser [57]. Instrumentet er anvendt på den tilsigtede måde, og hverken studiedesignet eller det valgte instrument vurderes at kunne være kilde til fejl eller bias.

### 10.1.2 Dataindsamling

I studiet rapporterede patienterne helbredsrelateret livskvalitetsdata ved baseline og igen ved uge 24. De betyder, at der kun er én post-baseline vurdering i behandlingsperioden, nemlig ved studiets afslutning. Ifølge protokollen blev EQ-5D-5L kun registeret ved baseline og i uge 24, som vist i tabel 21. I tabel 21 ses i øvrigt den forventede fuldførelsesrate samt raten af manglende værdier for EQ-5D-5L data for både sotatercept+BGT og BGT alene. Som det ses i tabellen, er andelen der fuldførte generelt



sammenlignelig mellem de to grupper. Ved uge 24 havde 109 patienter i sotatercept + BGT gruppen udfyldt EQ-5D-5L, hvilket giver en fuldførelsesrate på 66,9 %. I BGT gruppen endte 104 med at fuldføre, hvilket giver en fuldførelsesrate på 65,0 %. Da manglende fuldførelse skyldes, at deltagere er *missing by design*, hvor årsagerne er relateret til død, tilbagetrækning eller intet besøg planlagt. I STELLAR studiets dobbelt-blændet placebo-kontrollerede periode på 24 uger, blev der registeret seks døde i BGT armen, men ingen døde i BGT+sotatercept-armen. Vi har ingen yderligere information om årsag til ikke fuldførelse. Vi har heller ikke viden om den forventede fuldførelsesrate ved uge 24. Dog var baseline karakteristika for deltagere, der ikke fuldførte, sammenlignelige i de to arme, og det forventes derfor ikke at have skævvredet resultaterne. Patientkarakteristika for de to arme kan ses i detaljer i Appendix F.

**Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse**

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering (FAS*)	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
<b>Baseline</b>	Sotatercept + BGT: 163	Sotatercept + BGT: 38 (23,3 %)	Sotatercept + BGT: 163	Sotatercept + BGT: 125 (76,7%)
	BGT: 160	BGT: 34 (21,3%)	BGT: 160	BGT: 126 (78,7%)
<b>Uge 24</b>	Sotatercept + BGT: 163	Sotatercept + BGT: 54 (33,1%)	N/A	Sotatercept + BGT: 109 (66,9% af FAS*)
	BGT: 160	BGT: 56 (35,0%)		BGT: 104 (65,0% af FAS*)

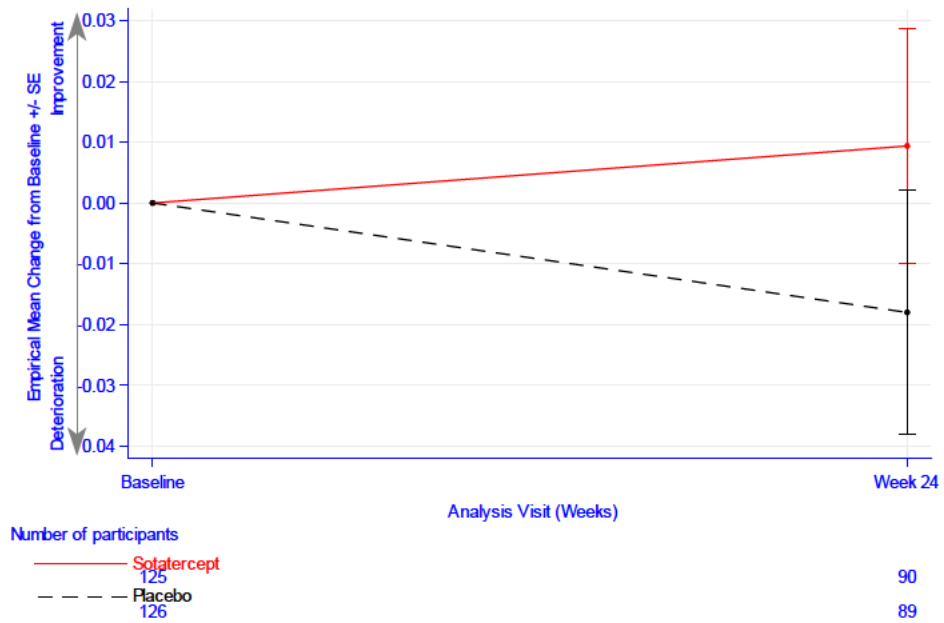
\*FAS = Full Analysis Set Population

### 10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

Den gennemsnitlige ændring i helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L indeksscore fra baseline til uge 24 var sammenlignelig mellem sotatercept + BGT-gruppen og BGT gruppen, og forskellen var ikke statistisk signifikant (se Figur 23 og Tabel 22). På EQ-5D-5L VAS scoren var den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 24 dog statistisk signifikant forskellig mellem de to arme – favoriserende sotatercept-gruppen (se Figur 24 og Tabel 22).



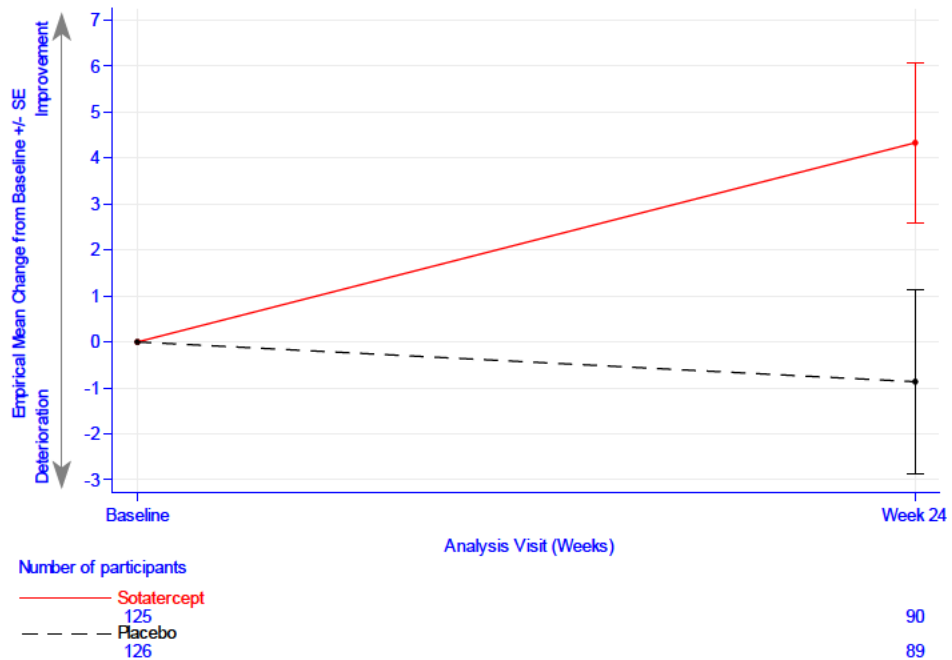
**Figur 23: Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L indeksscore**



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

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

**Figur 24: Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L VAS**



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

EQ-5D VAS



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

	Sotatercept + BGT		BGT alene		Intervention vs. Komparator
	N	Middelværdi (SD)	N	Middelværdi (SD)	Forskel (95 % CI) p-værdi
<b>Baseline (indeksscore)</b>	125	0,833 (0,180)	126	0,831 (0,201)	N/A
<b>Uge 24 (indeksscore)</b>	109	0,855 (0,186)	104	0,831 (0,174)	N/A
<b>Ændring fra baseline til uge 24 (indeksscore)</b>		0,009 (95% CI: -0,04;0,02)		-0,018 (95% CI: -0,01; 0,06)	0,0 (-0,02;0,08)
<b>Baseline (VAS)</b>	125	68,5 (17,82)	126	68,9 (19,01)	N/A
<b>Uge 24 (VAS)</b>	109	72,9 (18,10)	104	67,2 (20,08)	N/A
<b>Ændring fra baseline til uge 24 (VAS)</b>		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

## 10.2 Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model

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

### 10.2.1 Beregning af nytteværdier

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

Udviklingen i livskvalitet er justeret i modellen for at tage højde for det naturlige fald i livskvalitet som følge af stigende alder. De aldersrelaterede disutilities, som er benyttet i modellen er baseret på Medicinrådets metodevejledning [58]. Den generelle befolknings-utility blev estimeret ved hver modelcyklus gennem tidshorizonten ved en multiplikativ



metode. Aldersjusterede nytteværdier vægtet efter køn blev multipliceret med de specifikke nytteværdier for deres helbredsstadie i hver modelcyklus. De beregnede nytteværdier blev derefter ganget med leveår for at opnå den aldersjusterede QALY-gevinst i den specifikke aldersgruppe.

### 10.2.1.1 Mapping

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

### 10.2.2 Beregning af disutility-værdier

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

### 10.2.3 Resultater af nytteværdier

Tabellen nedenfor opsummerer resultaterne for base case utility-værdierne.

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

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

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

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





### 10.3.1 Studiedesign

N/A

### 10.3.2 Dataindsamling

N/A

### 10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

N/A

### 10.3.4 Resultater for nytteværdier

N/A

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

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

N/A

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

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

N/A

## 11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger

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

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



Modellen anvender omkostninger fra år 2024. Omkostninger, der er rapporteret i tidligere år, er justeret til 2023-priser ved hjælp af forbrugerprisindekset [59].

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

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

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

Lægemedelomkostninger og pakningsoplysninger for hvert lægemiddel blev indhentet fra danske offentlige kilder, "medicinpriser.dk" [60].

**Tabel 26. Lægemidler anvendt i modellen**

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
<b>Sotatercept</b>	45 mg	100%	Hver 3. Uge	Nej
	60 mg	100%	Hver 3. Uge	Nej
	90 mg	100%	Hver 3. Uge	Nej
	120 mg	100%	Hver 3. Uge	Nej
<b>Komparator (baggrundsterapi)</b>	N/A	N/A	N/A	N/A

## 11.1 Lægemedelomkostninger - co-administration

Co-administration er ikke relevant i denne model.



## 11.2 Administrationsomkostninger

Alle lægemidler i modellen som blev administreret enten intravenøst (IV) eller subkutan (SC) fik tilføjet en administrationsomkostning. For både IV og SC behandlinger er der tilføjet en omkostning på 1.183 DKK pr. administration. Denne administrationsomkostning blev tilføjet hvert besøg uanset antallet af infusioner.

Foruden administration til IV infusion tilføjes i modellen også en engangsomkostning til anlæggelsen af centralt venekateter (6.325 DKK), samt en engangsomkostning til anlæggelse af en implanteret pumpe, en såkaldt i.v. pumpe (2.167 DKK). I modellen antages at 50% af patienter på IV PCA vil få anlagt et venekateter og indopereret en IV pumpe. For behandlinger administreret oralt eller inhaleret blev der ikke tilføjet nogle omkostninger i modellen.

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

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
<b>i.v.-infusion</b>	Pr. besøg	1.183	DRG05MA98	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen [61]
<b>subkutan administration</b>	Pr. besøg	1.183	DRG05MA98	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
<b>i.v. pumpe</b>	Pr. Pumpe	2.167	DRG05MA08	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
<b>Anlæggelse af centralt venekateter</b>	Pr. Anlæggelse	6.325	DRG05PR05	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen

## 11.3 Omkostninger til sygdomshåndtering

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



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

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
<b>Low og intermediate low risk</b>				
Ambulante besøg	1 gang om året (0,019)	1.183	DRG05MA98	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Elektrodiagram	1 gang om året (0,019)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
6MWD test	1 gang om året (0,019)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Ekkokardiogram	1 gang om året (0,019)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Biomarkører: BNP eller NT-proBNP	1 gang om året (0,019)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Hæmoglobin måling	1 gang om året (0,019)	2.167	DRG05MA08	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
<b>Intermediate high risk</b>				
Ambulante besøg	Hver 6. uge (0,038)	1.183	DRG05MA98	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Elektrodiagram	Hver 6. Måned (0,038)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
6MWD test	Hver 6. Måned (0,038)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Ekkokardiogram	Hver 6. Måned	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen



Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
	(0,038)			
Biomarkører: BNP eller NT-proBNP	Hver 6. Måned (0,038)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Hæmoglobin måling	Hver 6. Måned (0,038)	2.167	DRG05MA08	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
RHC	1 gang om året (0,019)	23.278	DRG05MP54	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
<b>High risk</b>				
Ambulante besøg	Hver 3. Måned (0,077)	1.183	DRG05MA98	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Elektrodiagram	Hver 3. Måned (0,077)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
6MWD test	Hver 3. Måned (0,077)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Ekkokardiogram	Hver 3. Måned (0,077)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Biomarkører: BNP eller NT-proBNP	Hver 3. Måned (0,077)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
Hæmoglobin måling	Hver 3. Måned (0,077)	2.167	DRG05MA08	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
cMRI	1 gang om året (0,019)	2.511	DRG30PR02	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen



Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
CPET	1 gang om året (0,019)	2.026	DRG05PR04	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen
RHC	1 gang om året (0,019)	23.278	DRG05MP54	Takstvejledning DRG 2024. Sundhedsdatastyrelsen

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

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

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

Sygdomsstadie	Totale årlige omkostninger (DKK)	Omkostninger pr 12. Uge (DKK)	Reference
<b>Lav risiko</b>	11.454	2.634,18	Frekvens*DRG takst (se tabel 31)
<b>Mellem lav risiko</b>	11.454	2.634,18	Frekvens*DRG takst (se tabel 31)
<b>Mellem høj risiko</b>	46.186	10.621,83	Frekvens*DRG takst (se tabel 31)
<b>Høj risiko</b>	73.631	16.933,62	Frekvens*DRG takst (se tabel 31)
<b>Post transplantation*</b>	73.631	16.933,62	Antagelse

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

## 11.4 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

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



**Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser**

DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
N/A	

## 11.5 Efterfølgende behandlingsomkostninger

Efterfølgende behandlingsomkostninger er ikke medtaget i modellen.

**Tabel 30. Lægemiddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Apotekernes indkøbspris [DKK]	Relativ dosisintensitet	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
------------	--------	-------------------	-------------------------------	-------------------------	-----------------------------------

## 11.6 Patientomkostninger

Indirekte patientomkostninger associeret med administration af behandling og kontrolbesøg/opfølgning er inkluderet i modellen baseret på Medicinrådets metodehåndbog og katalog for enhedsomkostninger [44, 62].

### 11.6.1 Omkostninger forbundet med behandling

Baseret på den gennemsnitlige timeløn (efter skat) er enhedsomkostningen 203 kr. pr. time når patienter modtager behandling. For at opnå de indirekte patientomkostninger forbundet med IV eller SC administration af behandling er timeprisen blevet ganget med antallet af timer som patienten har brugt på at dette. Derudover blev en enhedsomkostning på 140 kr. brugt på at estimere de gennemsnitlige transportomkostninger for hver administration.

### 11.6.2 Omkostninger forbundet med opfølgning og monitorering

Patientomkostninger associeret med monitorering og opfølgning blev udregnet på samme måde som behandlingsadministration. Patientomkostningen pr. time (203 kr.) blev ganget med antallet af timer brugt til sygdomshåndtering/opfølgning i de forskellige risiko strata for at udregne den totale omkostning pr. patient i hvert helbredsstadie. Transportomkostningen blev ganget med den ugentlige frekvens for ressourceforbrug i de forskellige risiko strata (se tabel 28).

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



**Table 31. Patientomkostninger anvendt i modellen**

Aktivitet	Tidsforbrug
IV og SC behandling	0,50 timer
Elektrokardiogram	0,08 timer
6MWD test	0,25 timer
Ekkokardiogram (EKG)	0,17 timer
Biomarkører: BNP eller NT-ProBNP	0,08 timer
Hæmoglobin-måling	0,08 timer
cMRI	1 time
CPET	0,75 timer
RHC	0,75 timer

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

Da PAH er en progressiv sygdom, er det forventeligt, at patienterne med forværring bliver indlagt. Derfor er der i modellen medtaget en omkostning pr. PAH indlæggelse baseret på DRG-taksten vedr. Mellem Kardiologisk Sammedagsudredningspakke (DRG05SP02) identificeret ved hjælp af DRG-interaktiv. I modellen er der medtaget en omkostning pr. indlæggelse på DKK 5.839.

Grundet dødeligheden blandt PAH patienter er der i modellen medtaget en omkostning forbundet med død. Omkostninger til terminal pleje er baseret på DRG-takst vedr. palliativ behandling fra sundhedsdatastyrelsen (DRG26MP46). I modellen er der tilføjet en engangsomkostning på DKK 43.148, der dækker over 14 dages terminal pleje (14\*3.082 DKK). Omkostningen er påført som engangsomkostning til patienter, der dør i hver modelcyklus.

Foruden død vil en række patienter modtage hjerte og/eller lungetransplantation. I modellen er medtaget en omkostning baseret på DRG-taksten for lungetransplantation





(DRG26MP07) på DKK 1.094.482. Omkostningen er påført som engangsomkostning til patienter, der bliver transplanteret i hver modelcyklus.

## 12. Resultater

### 12.1 Oversigt over base case

I modellens base case estimeres sotatercept + BGT at øge overlevelsen med 6,44 år og QALYs med 5,32 sammenlignet med BGT alene over en 40-årig tidshorisont. Sotatercept + BGT forventes at øge omkostningerne med DKK 13.166.867 i forhold til BGT alene, hvilket resulterer i en ICER på 2.476.847 DKK/QALY.

Nedenfor er modellens hovedkomponenter gengivet.

**Tablet 32. Oversigt over base case**

Funktion	Beskrivelse
Komparator	Baggrundsterapi
Modeltype	Markov-model
Tidshorisont	40 år (livstid)
Behandlingslinje	Efter 2- eller 3-stofsbehandling.
Måling og vurdering af helbredseffekter	Helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-5L i studie STELLAR. Danske præferencevægte blev anvendt til at estimere nytteværdier (HSUV'er)
Inkluderede omkostninger	Lægepris og administrationsomkostninger Omkostninger til sygdomshåndtering Terminale omkostninger, transplantationsomkostninger og omkostninger til hospitalisering. Patientomkostninger
Dosering af lægemiddel	Vægtbaseret
Gennemsnitlig tid i behandling	Livstid for begge arme.
Parametrisk funktion for OS	Gompertz
Medtagelse af spild	Nej
Gennemsnitlig tid i models helbredstadier	
Lav risiko	Sota + BGT: 9,33 år BGT: 1,37 år



Funktion	Beskrivelse
Mellem lav risiko	Sota + BGT: 1,94 år BGT: 1,08 år
Mellem høj risiko	Sota + BGT: 0,35 år BGT: 0,84 år
Høj risiko	Sota + BGT: 0,09 år BGT: 1,94 år
Post transplantation	Sota + BGT: 0,01 år BGT: 0,05 år
Død (gennemsnitlig tid til død)	Sota + BGT: 11,73 år BGT: 5,28 år

### 12.1.1 Base case-resultater

I tabellen nedenfor er base case resultaterne præsenteret.

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

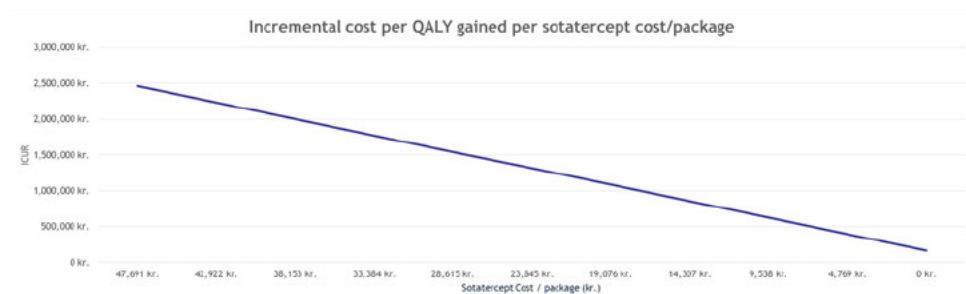
	Sotatercept + BGT	BGT alene	Forskel
Lægemiddelomkostninger (DKK)	14.817.700	1.834.542	12.983.158
Administration (DKK)	242.972	3.831	239.142
Omkostninger til sygdomshåndtering (DKK)	152.756	213.274	-60.519
Patientomkostninger (DKK)	52.841	26.676	26.165
Omkostninger til hospitalisering (DKK)	507	5.158	-4.651
Omkostninger til transplantation (DKK)	1.200	7.963	-6.763
Omkostninger til palliativ pleje (DKK)	25.337	35.002	-9.665
<b>Samlede omkostninger (DKK)</b>	<b>15.293.314</b>	<b>2.126.447</b>	<b>13.166.867</b>
Leveår (low)	9,33	1,37	7,96
Leveår (Intermediate low)	1,94	1,08	0,86



	Sotatercept + BGT	BGT alene	Forskel
Leveår (Intermediate high)	0,35	0,84	-0,49
Leveår (High)	0,09	1,94	-1,85
Leveår (post transplantation)	0,01	0,05	-0,04
<b>Totale leveår</b>	<b>11,73</b>	<b>5,28</b>	<b>6,44</b>
QALY (low)	6,972	1,019	5,953
QALY (Intermediate low)	1,308	0,719	0,589
QALY (Intermediate high)	0,202	0,473	-0,271
QALY (high)	0,050	0,980	-0,929
QALY (post transplantation)	0,004	0,030	-0,026
<b>Totale QALYs</b>	<b>8,54</b>	<b>3,22</b>	<b>5,32</b>
<b>Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår</b>		<b>DKK 2.043.038</b>	
<b>Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		<b>DKK 2.476.847</b>	

Figuren nedenfor illustrerer betydningen af prisen på sotatercept for ICER'en ved forskellige AIP for sotatercept. Bemærk, at selvom prisen på sotatercept var 0 kr., vil ICER'en stadig være høj (161.493 kr), da der stadig vil være omkostninger til administration baggrundsterapi og sygdomshåndtering.

**Figur 25: Betydning af prisen på sotatercept for ICER'en ved forskellige AIP for sotatercept**





## 12.2 Følsomhedsanalyser

### 12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

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

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

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

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

	Ændring (nedre /øvre værdi)	Årsag/ baggrun d/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)  (nedre /øvre værdi)	Inkrem entel effekt (QALY)  (nedre /øvre værdi)	ICER (DKK/QALY ) (nedre /øvre værdi)	
<b>Base case</b>			13.166.867	5,32	2.476.847	
<b>1</b>	<b>HR for all-cause mortality, sotatercept base case: Low risk</b>	1,0 (0,2, 4,88)	Øget / mindsket med 0,81 standard error (SE)	16.330.606 / 7.112.314	7,088 / 1,890	2.304.058 / 3.763.889
<b>2</b>	<b>HR for all-cause mortality, sotatercept base case: Intermediate-low risk</b>	1,0 (0,2, 4,88)	Øget / mindsket med 0,81 SE	15.102.307 / 8.371.410	6,390 / 2,634	2.363.568 / 3.178.679

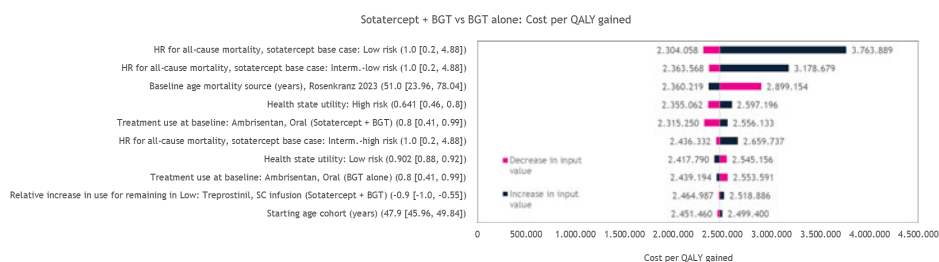


	Ændring (nedre /øvre værdi)	Årsag/ baggrun d/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)  (nedre /øvre værdi)	Inkrem entel effekt (QALY) (nedre /øvre værdi)	ICER (DKK/QALY ) (nedre /øvre værdi)	
<b>3</b>	<b>Baseline age mortality source (years), Rosenkranz 2023</b>	51,0 (23,96, 78,04)	Øget / mindsket med 27,04*	4.590.763 / 16.071.477	1,583 / 6.809	2.899.154 / 2.360.219
<b>4</b>	<b>Treatment use at baseline: Ambrisentan, Oral (sotatercept + BGT)</b>	0,8 (0,41, 0,99)	Øget / mindsket med 0,16 SE	12.307.818 / 13.588.347	5.316 / 5.316 (ingen påvirkn ing)	2.315.250 / 2.556.133
<b>5</b>	<b>Health state utility: High risk</b>	0,641 (0,46, 0,8)	Øget / mindsket med 0,09 SE	13.095.792/ 13.095.792 (ingen påvirkning)	5,591 / 5,070	2.355.062 / 2.597.196
<b>6</b>	<b>HR for all-cause mortality, sotatercept base case: Interm.-high risk</b>	1,0 (0,2, 4,88)	Øget / mindsket med 0,81 SE	13.794.339 / 11.111.238	5.662 / 4.178	2.436.332 / 2.659.737
<b>7</b>	<b>Health state utility: Low risk</b>	0,902 (0,88, 0,92)	Øget / mindsket med 0,01 SE	13.095.792/ 13.095.792 (ingen påvirkning)	5,173 / 5,446	2.545.156 / 2.417.790
<b>8</b>	<b>Treatment use at baseline: Ambrisentan, Oral (BGT alone)</b>	0,8 (0,41, 0,99)	Øget / mindsket med 0,16 SE	13.574.835 / 12.966.703	5.316 / 5.316 (ingen påvirkn ing)	2.553.591 / 2.439.194
<b>9</b>	<b>Relative increase in use for remaining in Low: Treprostinil, SC infusion</b>	-0,9 (-1,0, - 0,55)	Øget / mindsket med 0,18 SE	13.117.296 / 13.341.748	5.321 / 5.297	2.464.987 / 2.518.886
<b>10</b>	<b>Starting age cohort (years)</b>	47,9 (45,96, 49,84)	Øget / mindsket med 0,99 SE	13.669.637 / 12.613.784	5,576 / 5,047	2.451.460 / 2.499.400

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



Figur 26: Tornadodiagram for de ti mest indflydelsesrige parametre på ICER'eren



### 12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

En probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) med 1000 iterationer blev udarbejdet for at vurdere den samlede parameterusikkerhed i modelresultaterne. Antallet af iterationer blev valgt for at øge sikkerheden af resultaterne i PSA'en. Som det ses i konvergensplottet i Figur 29 er modelresultaterne stabile. Allerede ved 200 iterationer begynder ICER at stabilisere sig. PSA resultaterne blev desuden præsenteret gennem scatterplot af alle modelsimuleringerne på et cost-effectiveness plan (CEP). Derudover blev sandsynligheden for, at hver behandling er omkostningseffektiv på forskellige niveauer af betalingsvillighed (WTP) pr. opnået QALY, præsenteret ved hjælp af en cost-effectiveness acceptability-kurver (CEAC'er).

Ved hver iteration blev modelinputtene tilfældigt trukket fra specificerede fordelinger:

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

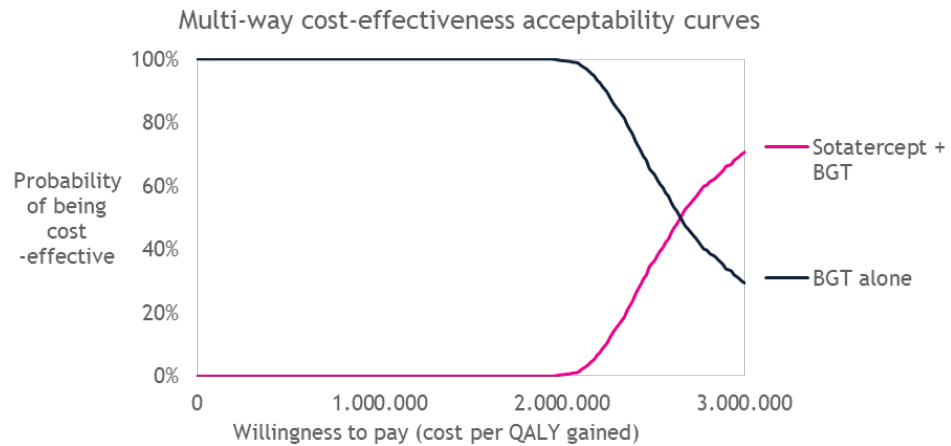
For overgangssandsynligheder mellem de forskellige risikotilstande blev Dirichlet-fordelinger brugt til at muliggøre korrelerede træk i PSA'en. Dette blev gjort, fordi overgangssandsynlighederne mellem de forskellige helbredstilstande var afhængige af hinanden og skulle summere til 100 % for at undgå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



modellere dødelighed, blev der desuden foretaget korrelerede træk ved hjælp af varianskovariansmatricerne i en Cholesky-nedbrydning.

I figuren nedenfor er CEAC illustreret. CEAC viste, at sandsynligheden for, at sotatercept + BGT var omkostningseffektiv, var cirka 0 % ved Willing-to-pay threshold (WTP) under 1.890.000 kr. pr. opnået QALY, cirka 50% ved en WTP på 2.650.000 kr. og 80 % ved en WTP på 3.000.000 kr.

**Figur 27: Acceptabilitetskurver for omkostningseffektiviteten af interventions- og kontrolarmen**

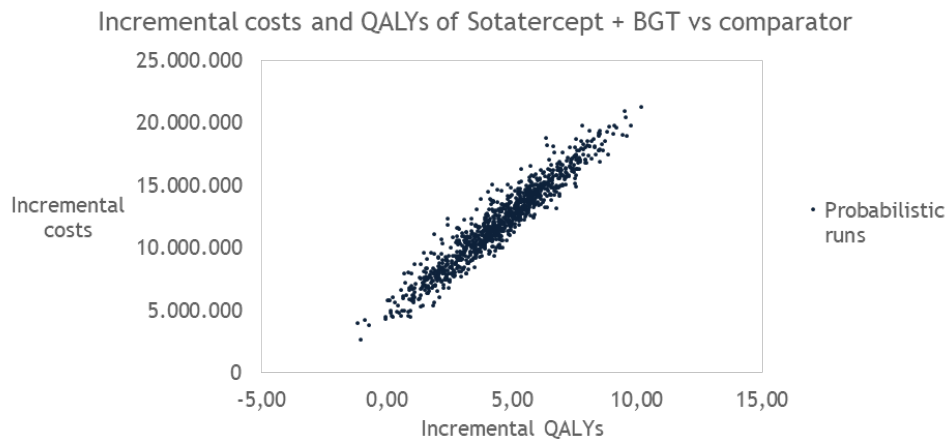


Abbreviations: BGT, background therapy; kr. Danish kroner; PSA, probability sensitivity analysis; QALY, quality-adjusted life-year

Figuren nedenfor præsenterer omkostningseffektivitets planer med de inkrementelle omkostninger overfor de inkrementelle QALY for Sotatercept + BGT sammenlignet med BGT alene. Figuren viser, at størstedelen af modelsimuleringerne resulterede i en ICER i den første kvadrant, hvilket betyder, at sotatercept + BGT versus BGT ville resultere i flere omkostninger og QALY'er. Formen af plottet viser, at trinvis omkostninger og trinvis QALY'er var korrelerede, da højere trinvis omkostninger var forbundet med flere trinvis QALY'er. Dette skyldes, at patienter behandlet med sotatercept + BGT har en længere overlevelse (og bedre livskvalitet) og derfor flere QALY'er, men også flere omkostninger sammenlignet med BGT alene. Den gennemsnitlige ICER baseret på PSA var 2.663.598 kr./QALY.

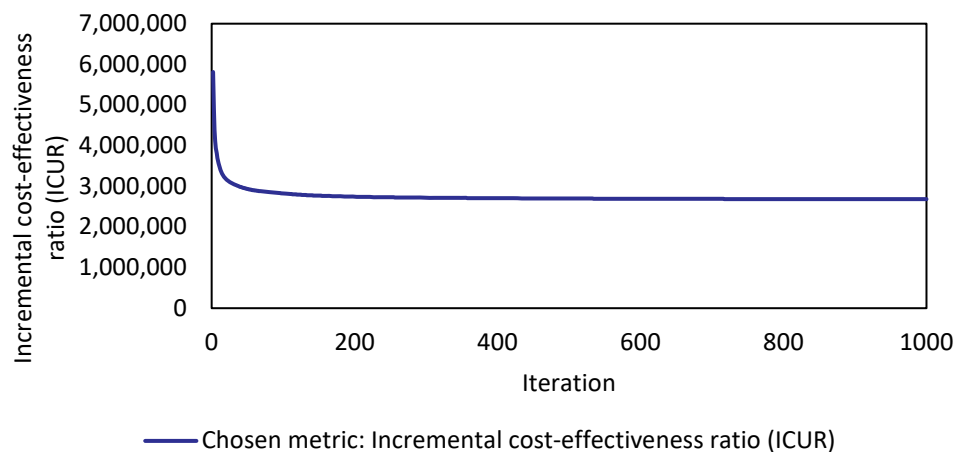


**Figur 28: Omkostningseffektivitets scatter plot**



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

**Figur 29: Konvergensplot for den estimerede middelværdi af ICER'en**



### 12.2.3 Scenarieanalyser

Scenarieanalyser er udført for at vurdere usikkerheden i modellen relateret til centrale modelantagelser. De testede scenarier inkluderer bl.a. alternative antagelser på tidshorisont, risikofordeling, behandlingsforbrug ved baseline og relativ ændring i andelen af patienter på PCA'er. Derudover inkluderer analyserne alternativ datakilde til dødelighedsanalyserne, brug af aldersjustering, og relativ behandlingsændring efter 52 uger.

Resultaterne af alle scenarieanalyserne præsenteres nedenfor. ICER var mest følsom over for den relative behandlingsstigning efter 52 uger i lavrisikogruppen og ændring i tidshorisonten. De andre scenarier fører til resultater, der er relativt tæt på base case-resultaterne, hvilket tyder på, at modellens resultater er robuste.

**Tabel XI: Resultater for scenarieanalyserne**





Parameter	Base case	Scenarie analyse	Inkrementelle forskelle mellem de to arme		
			Inkrementelle omkostninger (kr.)	Inkrementelle QALYs	ΔOmkostninger (kr.)/ΔQALYs
<b>Base case</b>	-	-	<b>13.166.867</b>	<b>5,32</b>	<b>2.476.847</b>
Tidhorisont	40 år	20 år	11.499.943	4,39	2.618.198
Risiko fordeling	Dansk risikofordeling; 30%, 30%, 30%, and 10%	STELLAR risikofordeling: 29,6%, 44,2%, 25,2%, 0,9%	13.472.717	5,43	2.482.802
Datakilde til dødelighed af alle årsager og parametrisk fordeling for overlevelseskurven.	COMPERA data fra Rosenkranz et al. (2023), fitted ved brug af Gompertz model	COMPERA data fra Boucly et al. (2022), fitted ved brug af Gompertz model	11.866.752	4,82	2.460.797
		Data fra Boucly et al. (2022), fitted ved brug af Weibull model	12.684.496	5,20	2.439.640
		COMPERA data fra Rosenkranz et al. (2023), fitted ved brug af Weibull model	14.544.743	6,00	2.424.430
Baseline aldersjustering	Ja	Nej	11.996.116	4,78	2.509.607
Behandlingsforbrug ved baseline	Dansk data	STELLAR	13.296.352	5,43	2.450.764
Relativ behandlingsændring efter 52 uger	Pizzicato et al. 2022	Antagelse om ingen formindskning i lav risikogruppen	14.075.986	5,24	2.685.156
Relativ ændring i andelen af patienter på PCA'er med vedvarende lav risiko (≥1 år fra baseline)	90% reduktion	100% reduktion (dvs., ingen patienter med vedvarende lav risiko vil være på PCA'er)	13.092.511	5,32	2.459.065
		80% reduktion	13.241.222	5,31	2.494.684
Relativ ændring i andelen af patienter på PCA'er med vedvarende høj risiko (≥1 år fra baseline)	58.1% forøgning	50% forøgning	13.179.344	5,32	2.479.431
		70% forøgning	13.148.686	5,32	2.473.083

Abbreviations: HR, hazard ratio; kr. Danish kroner; OS, overall survival; PCA, prostacyclin analogue; QALY, quality-adjusted life-year



## 13. Budgetkonsekvensanalyse

Budgetkonsekvensanalysen baserer sig på samme input som omkostningsanalysen.

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

For år 1 er omkostningerne beregnet på baggrund af antal nye patienter i behandling. For de efterfølgende år er omkostningerne beregnet på baggrund af antal nye patienter (se Tabel 35) samt patienter fra det foregående år, som fortsat er i live og modtager behandling. Omkostninger pr. patient udgøres af lægemiddel- og hospitalsomkostninger samt transplantations- og terminalomkostninger. Omkostningerne er produktet af omkostninger per patient og antal patienter i behandling. Omkostninger er ikke diskonterede i budgetkonsekvensanalysen.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefaling</b>					
<b>Sotatercept + BGT</b>	25	55	85	106	131
<b>BGT alene</b>	75	55	36	27	15
<b>Ikke-anbefaling</b>					
<b>Sotatercept + BGT</b>	0	0	0	0	0
<b>BGT alene</b>	100	110	121	133	146

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lægemidlet under overvejelse anbefales	53.323.121	78.412.584	126.893.323	117.629.918	136.492.934
Lægemidlet under overvejelse anbefales IKKE	29.999.250	33.177.024	42.586.007	33.834.286	33.263.939
<b>Anbefalingens budgetkonsekvens</b>	<b>23.323.871</b>	<b>45.235.559</b>	<b>84.307.315</b>	<b>83.795.632</b>	<b>103.228.996</b>



## 14. Liste over eksperter

• [REDACTED]



## 15. Referencer

1. Cober, N.D., et al., *Evolving Concepts in Endothelial Pathobiology of Pulmonary Arterial Hypertension*. Hypertension, 2022. **79**(8): p. 1580-1590.
2. Korsholm, K., et al., *Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark*. Pulm Circ, 2015. **5**(2): p. 364-9.
3. Hoeper, M.M., D. Huscher, and D. Pittrow, *Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany*. Int J Cardiol, 2016. **203**: p. 612-3.
4. Register, SPAHR Årsrapport <https://www.ucl.ac.uk/spahr/>, 2022.
5. Humbert, M., et al., *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Heart J, 2022. **43**(38): p. 3618-3731.
6. Mocumbi, A., et al., *Pulmonary hypertension*. Nat Rev Dis Primers, 2024. **10**(1): p. 1.
7. Evans, J.D., et al., *BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(2): p. 129-37.
8. Guignabert, C. and M. Humbert, *Targeting transforming growth factor- $\beta$  receptors in pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2021. **57**(2).
9. Trembath, R.C., et al., *Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia*. N Engl J Med, 2001. **345**(5): p. 325-34.
10. Huang, T. and A.P. Hinck, *Production, Isolation, and Structural Analysis of Ligands and Receptors of the TGF- $\beta$  Superfamily*. Methods Mol Biol, 2016. **1344**: p. 63-92.
11. Guignabert, C., et al., *Serum and Pulmonary Expression Profiles of the Activin Signaling System in Pulmonary Arterial Hypertension*. Circulation, 2023. **147**(24): p. 1809-1822.
12. Yndestad, A., et al., *Elevated levels of activin A in clinical and experimental pulmonary hypertension*. J Appl Physiol (1985), 2009. **106**(4): p. 1356-64.
13. Ryanto, G.R.T., et al., *An endothelial activin A-bone morphogenetic protein receptor type 2 link is overdriven in pulmonary hypertension*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 1720.
14. Humbert, M., et al., *Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med, 2021. **384**(13): p. 1204-1215.
15. Cho, S.H., et al., *Regulation of activin A expression in mast cells and asthma: its effect on the proliferation of human airway smooth muscle cells*. J Immunol, 2003. **170**(8): p. 4045-52.
16. Vachiéry, J.L. and G. Simonneau, *Management of severe pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir Rev, 2010. **19**(118): p. 279-87.
17. Beaudet, A., et al., *PRO133 ASSOCIATION BETWEEN HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) DISEASE SEVERITY: A REVIEW OF GRIPHON, SERAPHIN, COMPASS-2 AND EARLY TRIALS*. Value in Health, 2019. **22**: p. S865-S866.
18. Andersen, M.E.M., Poulsen MK, 2023. *Dansk Cardiologisk Selskab - 13. Pulmonal hypertension - <https://www.cardio.dk/pah>*
19. Carlsen, J., *Pulmonal Hypertension Sygdomsbeskrivelse - Promedicin.dk*
20. Armstrong, I., et al., *The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients*. BMC Pulm Med, 2019. **19**(1): p. 67.
21. Guillevin, L., et al., *Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives*. Eur Respir Rev, 2013. **22**(130): p. 535-42.
22. Park, D.H., et al., *Health Disparities and Differences in Health-Care-Utilization in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension*. Front Psychiatry, 2022. **13**: p. 813506.



23. McGoon, M.D., et al., *Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D51-9.
24. Humbert, M., et al., *Treatment of pulmonary arterial hypertension: recent progress and a look to the future*. Lancet Respir Med, 2023. **11**(9): p. 804-819.
25. WSPH, t., - *World symposium in Pulmonary Hypertension in Barcelona July 2024*.
26. Chin, K.M., et al., *Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2024.
27. P, L., *Ny behandling af pulmonal arteriel hypertension* Ugeskrift for læger - <https://ugeskriftet.dk/videnskab/ny-behandling-af-pulmonal-arteriel-hypertension>, Maj 2023.
28. Hoeper, M.M., et al., *Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med, 2023. **388**(16): p. 1478-1490.
29. Demir, R. and M.S. Küçükoğlu, *Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension*. Anatol J Cardiol, 2015. **15**(3): p. 249-54.
30. Ulrich, S., *A Further Step Toward Meaningful Trial Outcomes for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Minimal Important Difference in 6-minute-walk Distance*. Am J Respir Crit Care Med, 2023. **207**(8): p. 972-974.
31. Mathai, S.C., et al., *The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(5): p. 428-33.
32. Moutchia, J., et al., *Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2023. **207**(8): p. 1070-1079.
33. Souza, R., et al., *Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial*. PLoS One, 2018. **13**(3): p. e0193226.
34. Hoeper, M.M., et al., *Prognostic value of improvement endpoints in pulmonary arterial hypertension trials: A COMPERA analysis*. J Heart Lung Transplant, 2022. **41**(7): p. 971-981.
35. Frost, A.E., et al., *Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis*. Chest, 2013. **144**(5): p. 1521-1529.
36. McLaughlin, V.V., et al., *Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(7): p. 752-763.
37. Weill, D., et al., *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(1): p. 1-15.
38. Hoeper, M.M., et al., *COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2022. **60**(1).
39. Boucly, A., et al., *Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2017. **50**(2).
40. Chin, K.M., et al., *Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension*. Circulation, 2019. **139**(21): p. 2440-2450.
41. Schmitt, W., et al., *NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure*. Clin Pharmacol Ther, 2021. **110**(2): p. 498-507.
42. Badagliacca, R., et al., *Risk Reduction and Hemodynamics with Initial Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2021. **203**(4): p. 484-492.
43. McLaughlin, V., et al., *Population Health Model Predicting the Long-Term Impact of Sotatercept on Morbidity and Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)*. Adv Ther, 2024. **41**(1): p. 130-151.



44. Medicinrådet, Metodevejledning - <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/gleh0mfq/medicnr%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-3.pdf>.
45. Finansministeriet, Vejledning - [https://fm.dk/media/27314/vejledning-i-samfundsoekonomiske-konsekvensvurderinger-juni-2023\\_web-a.pdf](https://fm.dk/media/27314/vejledning-i-samfundsoekonomiske-konsekvensvurderinger-juni-2023_web-a.pdf).
46. Rosenkranz, S., et al., *Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis*. J Heart Lung Transplant, 2023. **42**(1): p. 102-114.
47. Bernstein, E.J., J.M. Bathon, and D.J. Lederer, *Survival of adults with systemic autoimmune rheumatic diseases and pulmonary arterial hypertension after lung transplantation*. Rheumatology (Oxford), 2018. **57**(5): p. 831-834.
48. NCT04576988, *A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (MK-7962-003/A011-11) STELLAR*, in <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576988> 2023
49. NCT04796337, *A Long-term Follow-up Study of Sotatercept for PAH Treatment (MK-7962-004/A011-12)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796337>.
50. Hoepfer, M.M., et al., *Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. New England Journal of Medicine, 2023. **388**(16): p. 1478-1490.
51. Souza, R., et al., *Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial*. Eur Respir J, 2023. **62**(3).
52. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-11.
53. Meyer G, H.M., Badesch D, et al., *nfluence of background PAH therapy on the efficacy and safety of sotatercept in patients with PAH: a post hoc analysis of the STELLAR study. presented at: PVRI; 2024; London, UK. 2024*.
54. Boucly, A., et al., *External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry*. Eur Respir J, 2022. **59**(6).
55. Danmark, S., <https://www.statbank.dk/HISB8>.
56. Merck, - *Data on file - Analyses based on the COMPERA registry* 2023.
57. Rabin, R. and F. de Charro, *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Ann Med, 2001. **33**(5): p. 337-43.
58. Medicinrådet, Medicinrådet, *Appendiks: Aldersjustering for sundhedsrelateret livskvalitet* - <https://medicinraadet.dk/media/mbtqjil/efter-1-januar-2021-appendiks-til-medicin%C3%A5dets-metodevejledning-aldersjustering-adlegacy.pdf> 2021.
59. Danmark, S., *Forbrugerprisindex* - <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/oekonomi/prisindeks/forbrugerprisindex> Hovedtal efter tid. 2023 [cited 2024 7/5].
60. Medicinpriser.dk, <https://www.medicinpriser.dk/default.aspx>.
61. Sundhedsdatastyrelsen, *DRG takster* - <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drq/takster-2024>
62. Medicinrådet, *Værdisætning af enhedsomkostninger 2024* - <https://medicinraadet.dk/media/qpiqcotu/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-7.pdf>.
63. NICE, D., Document 14 - [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf\\_NBK395885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf)
64. Antończyk, R., et al., *Single Lung Transplant vs Double Lung Transplant: A Single-Center Experience With Particular Consideration for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*. Transplant Proc, 2020. **52**(7): p. 2138-2142.





# Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

<b>Studienavn:</b> STELLAR	<b>NCT-nummer:</b> NCT04576988
<b>Formål</b>	At demonstrere hvordan sotatercept, som den første og eneste activin-signalerings inhibitor, kan reducere PAH patienters risiko for klinisk forværring og død gennem forbedring af patienternes træningskapacitet, funktionsklasse, livskvalitet samt hæmodynamiske og kardiiovaskulære profil.
<b>Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år</b>	<p><b>Publikation 1:</b> Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani Ha et al. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1478-1490 [28].</p> <p><b>Publikation 2:</b> Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial: Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA et al. Eur Respir J. 2023 Sep 21;62(3):2301107 [51].</p>
<b>Studietype og -design</b>	Dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase 3-studie. Inkluderede patienter blev tilfældigt tildelt 1:1 ved hjælp af et stratificeret permuteret blokrandomiseringssystem via et interaktivt responssystem. Overkrydsning var ikke tilladt. Studieansvarlige, patienter og sponsor blev blindet under behandlingstildeling.
	<pre>graph TD     A["Randomization 1:1 stratified by baseline WHO FC and background PAH therapy (n = 323)"] --&gt; B["Double-blind placebo-controlled treatment period (Visits 1 to 9) 24 weeks"]     A --&gt; C["Double-blind long-term treatment period (Visits 10 up to 33) Up to ~72 weeks"]     B --&gt; D["Placebo + PAH background therapy (n = 160 participants)"]     C --&gt; E["Sotatercept starting dose of 0.3 mg/kg; target dose of 0.7 mg/kg + PAH background therapy (n = 163 participants)"]     B --- F["Sotatercept or placebo, both on top of background PAH therapy, administered every 21 days by SC injection"]     C --- F</pre>
	STELLAR studiet er afsluttet, men deltagere har haft mulighed for "roll-over" til SOTERIA studiet som undersøger "safety og efficacy" for Sotatercept over længere tid. Herfra har vi interim analyser.
<b>Antal forsøgsdeltagere (N)</b>	323 (160 modtager placebo, 163 modtager Sotatercept som tillæg til SOC)
<b>Primære inklusionskriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alder <math>\geq</math> 18 år</li><li>• PAH diagnose bekræftet og dokumenteret ved højresidig hjertekaterisering (RHC) foretaget forud for screeningen.</li></ul>





Studienavn: STELLAR

NCT-nummer:  
NCT04576988

- Patienten har enten idiopatisk PAH, arvelig PAH eller PAH som følge af; 1) lægemiddel/toksin indtag, 2) underliggende bindevævssygdom eller 3) post-shunt korrektion for medfødt hjertefejl.
- PAH er symptomatisk klassificeret i WHO funktionsklasse II or III
- Baseline RHC udført i screeningsperioden dokumenterer PVR på  $\geq 5$  WU og PCWP eller venstre-ventrikulært end-diastolisk tryk på  $\leq 15$  mm Hg
- Patienten har været i stabil behandling med SOC og diuretika (dvs. patient specifikke behandlingsmål er opnået) i mindst 90 dage forud for screeningen. For infusions prostacycliner, har man tilladt dosisjusteringen indenfor 10 % af optimal dosis.

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

**Primære eksklusionskriterier**

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

Graviditet eller amning

**Intervention**

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

163 deltagere i STELLAR studiet modtager Sotatercept

**Komparator(er)**

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

160 deltagere i STELLAR studiet modtager Placebo

**Opfølgningstid**

24 uger eller data cut-off ved 70 uger

**Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?**

Ja



Studienavn: STELLAR

NCT-nummer:  
NCT04576988

**Primære, sekundære  
og eksploratoriske  
endepunkter**

**Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:**

Det primære endepunkt var;

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

Sekundære endepunkter var;

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

**Andre endepunkter:**

Eksplorative endepunkter fra STELLAR post-hoc analyse:



Studienavn: STELLAR

NCT-nummer:  
NCT04576988

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

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

#### Analysemetode

Studie populations størrelse blev fastsat på baggrund af;

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

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

Statistisk analyseplan for endepunkterne;

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

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



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

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

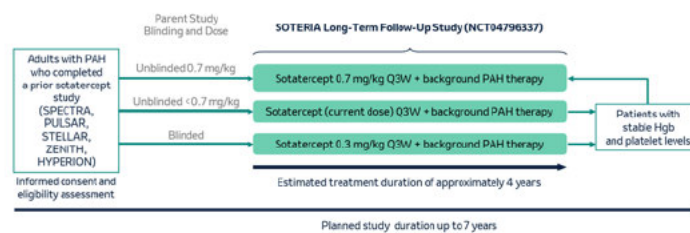
**Andre relevante oplysninger** N/A

<b>Studienavn: SOTERIA</b>	<b>NCT-nummer: NCT04796337</b>
----------------------------	------------------------------------

**Formål** At demonstrere den langsigtede sikkerhed, tolerabilitet og effektivitet af sotatercept. Studiet er et langsigtet open-label opfølgingsstudie.

**Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år** Endelige resultater er ikke publiceret endnu, interim analyser er foretaget (foreligger for nuværende som interne data).

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



**Antal forsøgsdeltagere (N)** Forventet: 700 deltagere

**Primære inklusionskriterier**

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



<b>Studienavn: STELLAR</b>	<b>NCT-nummer: NCT04576988</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Skal acceptere ikke at deltage i andre forsøg med lægemidler/enheder, mens de er tilmeldt MK-7962-004-undersøgelsen</li></ul>
<b>Primære eksklusionskriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Deltog ikke i et sotatercept PAH-"parent" forsøg</li><li>• Gik glip af mere end hvad der svarer til 4 på hinanden følgende doser mellem slutningen af PAH-"parent" forsøg og starten af SOTERIA.</li><li>• Tilstedeværelse af en igangværende alvorlig bivirkning (SAE), der opstod under en PAH sotatercept klinisk undersøgelse, der vurderes at være muligvis eller sandsynligvis relateret til sotatercept</li><li>• Gravide eller ammende kvinder</li></ul>
<b>Intervention</b>	Interventionen er "single group assignment", hvor alle deltager modtager sotatercept.  Sotatercept subkutan injektion i en dosis på 0,3 til 0,7 mg/kg.
<b>Komparator(er)</b>	Ingen
<b>Opfølgningstid</b>	Forventet følgetid er op til syv år, mens den forventet periode for indrullering af patienter er fire år.
<b>Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?</b>	Nej.
<b>Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter</b>	De primære endepunkter var; <ul style="list-style-type: none"><li>• Antal deltagere, der oplever en uønsket hændelse (AE)</li><li>• Antal deltagere, der afbryder undersøgelsesbehandling på grund af en AE</li><li>• Antal deltagere med påviselige antistof-antistoffer (ADA'er)</li><li>• Laboratorieparametre (hæmatologi): Koncentration af røde blodlegemer, antal hvide blodlegemer, blodpladetal, hæmoglobin og hæmatokrit</li><li>• Laboratorieparametre (serumkemi): Koncentration af urinstof i blodet, kreatinin, total bilirubin, direkte bilirubin, AST, ALT, ALP, natrium, kalium, klorid, calcium, fosfor, glukose, magnesium, kuldioxid og albumin</li><li>• Laboratorieparameter: Koncentration af follikelstimulerende hormon (FSH)</li><li>• Ændring fra baseline i kropsvægt</li></ul>



Studienavn: STELLAR

NCT-nummer:  
NCT04576988

- Ændring fra baseline i blodtryk
- Ændring fra baseline i elektrokardiogram (EKG)
- Laboratorieparametre (urinalyse): pH, vægtfylde, protein, glukose, bilirubin, ketoner, blod, leukocyteterase, urobilinogen og nitrit

Sekundære endepunkter var;

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

---

<b>Analysemetode</b>	Ikke tilgængeligt endnu
----------------------	-------------------------

---

<b>Undergruppeanalyser</b>	N/A
----------------------------	-----

---

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

---



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

### Resultater pr. studie

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

Tabel 38. Resultater pr. studie

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



## Resultater af STELLAR - NCT04576988

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





## Resultater af STELLAR - NCT04576988

Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
	BGT + Sotatercept	163	63/162 38.9 % (31.3 to 46.9)							faktorer for baggrundsterapi (mono/double terapi vs. triple terapi) og baseline WHO-FC (II vs. III).	[28]
French Risk Score	BGT	160	29/159 18.2 % (12.6 to 25.1)	21,3 %					P<0.001	Sammenligning på basis af Cochran-Mantel-Haenszel metoden -stratificeret i henhold til randomiseringsfaktorer for baggrundsterapi	[28]
	BGT + Sotatercept	163	64/162 39.5 % (31.9 to 47.5)							(mono/double terapi vs. triple terapi) og baseline WHO-FC (II vs. III).	[28]
NT-proBNP	BGT	160	58.6 (46.0 to 67.0) pg/ml				- 441.6	(- 573.5 to - 309.6)	P<0.001	Non-parametrisk sammenligning ved Hodges-Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI)	[28]
	BGT + Sotatercept	163	- 230.3 (- 236.0 to - 223.0)							P<0.001 for sammenligning af sotatercept med placebo på	[28]



Resultater af STELLAR - NCT04576988

Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
			pg/ml							basis af aligned-rank stratified Wilcoxon test	
PVR	BGT	160	32.8 (26.5 to 40.0) dyn · sec · cm <sup>-5</sup>				-234.6	(-288.4 to -180.8)	P<0.001	Non-parametrisk sammenligning ved Hodges-Lehmann location shift fra placebo/BGT estimate (95% CI)	[28]
	BGT + Sotatercept	163	-165.1 (-176.0 to -152.0) dyn · sec · cm <sup>-5</sup>							P<0.001 for sammenligning af sotatercept med placebo på basis af aligned-rank stratified Wilcoxon test	[28]



## Appendix C. Komparativ analyse af effekt

I det resultatene stammer direkte fra STELLAR, er dette appendix ikke udfyldt.

**Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation]**

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

N/A



## Appendix D. Ekstrapolering

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

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

#### D.1.1 Datainput

I dette afsnit beskrives vurderingen af proportionale hazards på baggrund af Rosenkrantz et al. (2023) [46] som er baseret på RWE fra COMPERA registret – et af de største PAH multicenter registrer i verden. Herefter beskrives de metoder, der er brugt til at ekstrapolere OS-data.

#### D.1.2 Model

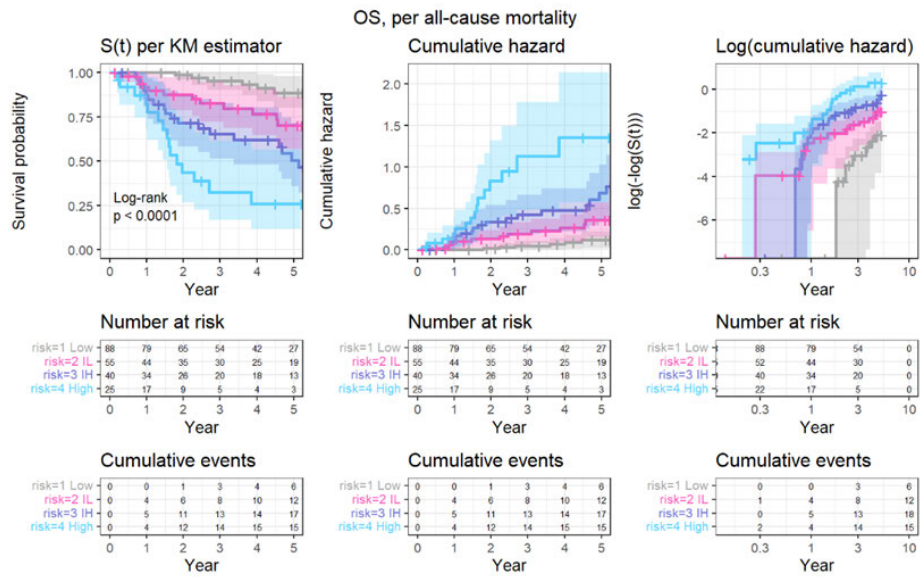
#### D.1.3 Proportionale hazarder

Før parametriske modeller blev tilpasset til overlevelseskurver, blev der udført adskillige test for at teste validiteten af antagelsen om proportional hazards for begge litteraturkilder for OS-kurverne [46, 54]. Især for OS-kurverne blev kumulativ hazard og log af kumulativ hazard tegnet for hvert risikolag og sammenlignet med referencerisikolag (lav risiko). Derudover blev en global Schoenfeld-test (Grambsch og Therneau) udført, og Schoenfeld-residualer blev tegnet grafisk for hver komparator.

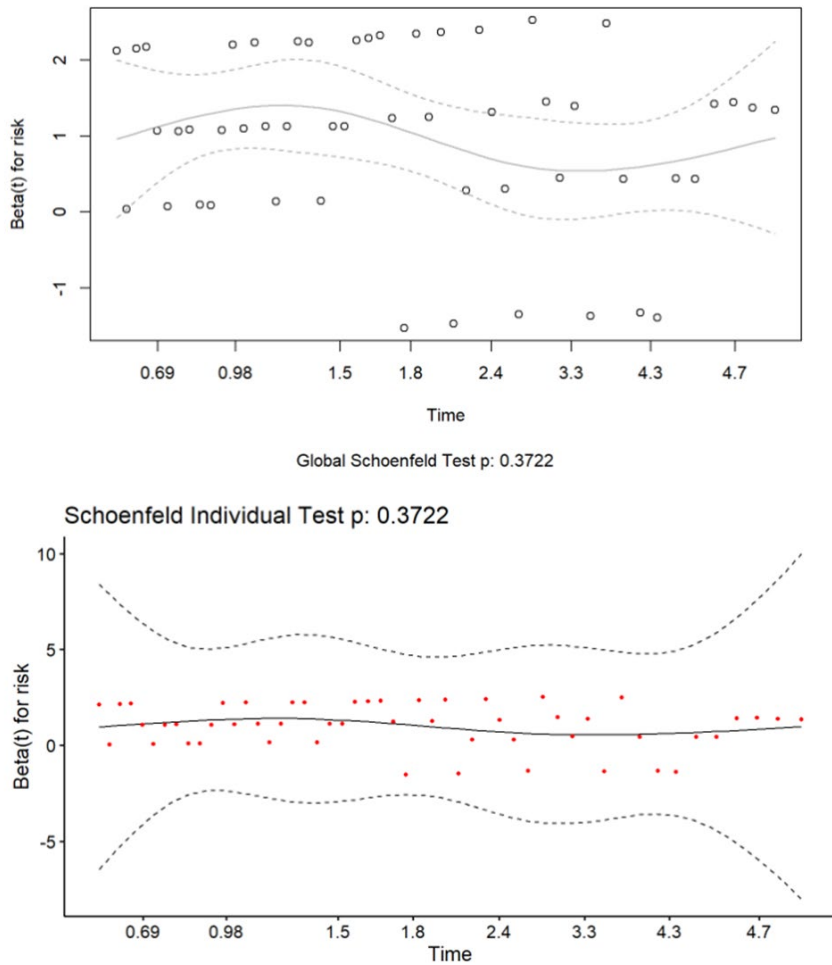
For Rosenkrantz et al. (2023) [46], viste grafer over OS, kumulativ hazard og log kumulativ hazard ingen krydsning af mellem-lav (IL) risiko, mellem-høj (IH) risiko og høj risiko med referencerisikostrata: lav risiko (se Figur 30). Graferne for OS for IL-risiko og IH-risiko forbliver relativt parallelle i det meste af tiden - forskellen mellem høj risiko og lav risiko så dog ud til at vokse over tid. Dette var sandsynligvis delvist påvirket, af den mindre stikprøvestørrelse for høj risiko sammenlignet med de tre andre risikolag. Derudover var der ikke noget klart mønster i Schoenfeld-residualerne, og p-værdien for Schoenfeld-testen var større end 0,05 ( $p=0,3722$ ), hvilket indikerer ingen overtrædelse af antagelsen om proportional hazards (Figur 31). Baseret på både de visuelle tilpasninger af graferne og Schoenfeld-testen, syntes antagelsen om proportional fare at være gyldig for denne dødelighedskilde.



Figur 30: Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Rosenkranz et al. (2023)



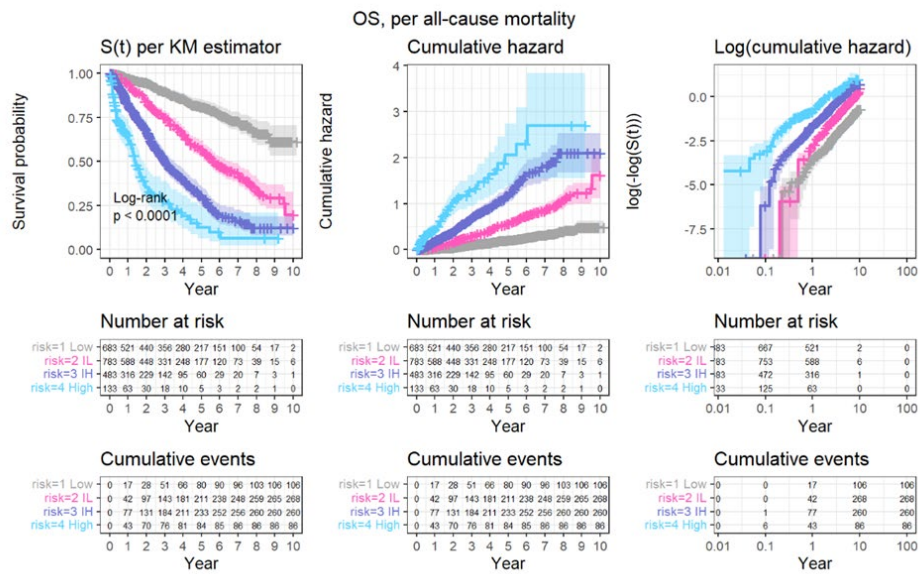
Figur 31: Schoenfeld-test og residualer for Rosenkranz et al. (2023) [46]





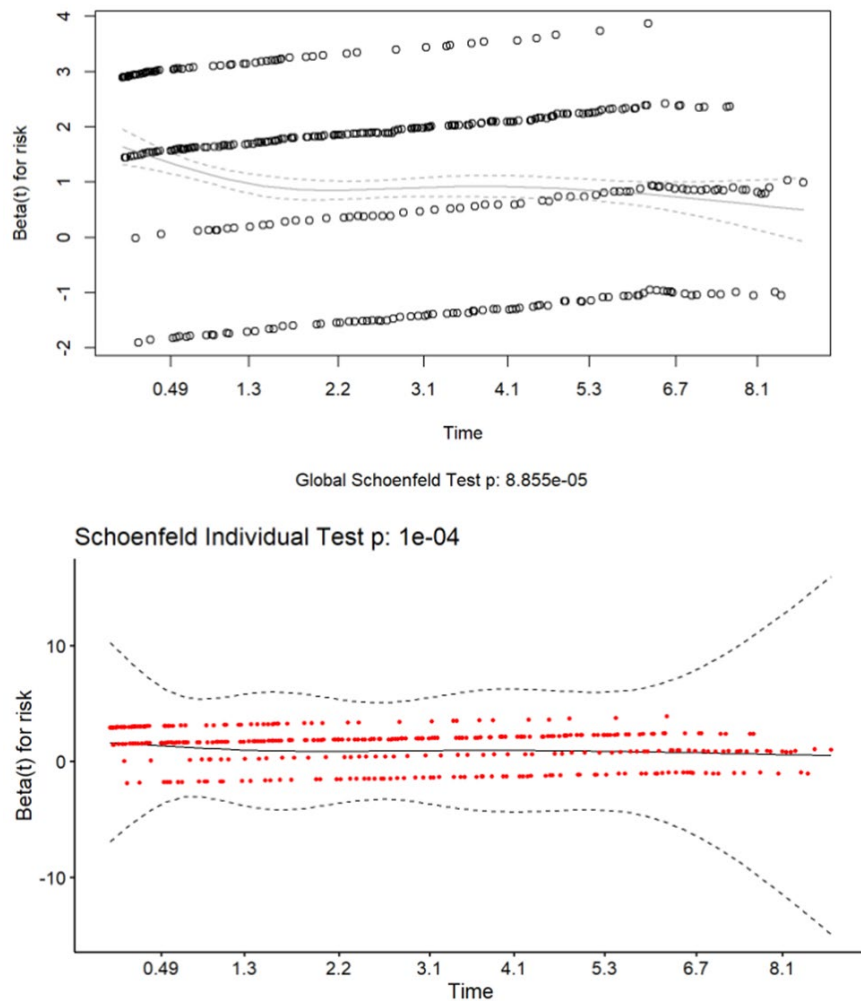
For Boucly et al. (2022) [54] blev antagelsen om proportional hazards delvist overtrådt, både på grund af en vis krydsning i log(kumulativ fare)-kurver for IL- og lavrisiko-lag (Figur 32) og en p-værdi på 0,0001 for den globale Schoenfeld-test (Figur 33). Imidlertid så den proportionale hazardantagelse ud til at holde (i det mindste visuelt) for høj- og IH-risikolag, hvorfor den proportionale hazardantagelse blev brugt for alle tre risikolag. Det blev anerkendt, at dette var en begrænsning af scenarieanalysen ved hjælp af dødelighed fra Boucly et al. (2022). Derfor bør resultaterne af dette scenarie fortolkes med forsigtighed.

**Figur 32: Grafer over OS, kumulativ hazards og log (kumulativ hazards) for Boucly et al. (2022)**





Figur 33: Schoenfeld-test og residualer for Boucly et al. (2022) [54].



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

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

Udvælgelsen af parametriske overlevelsesmodeller afhæng af kliniske eksperter vurderinger vedrørende langsigtede hazardmønstre, efterfulgt af vurdering af god statistisk fit (som vurderet via tilpasningsstatistikker inklusive AIC og BIC og visuel inspektion). Mere specifikt understøttede kliniske eksperter udtalelser brugen af parametriske modeller forbundet med et stigende hazardmønster, mens tilpasningsstatistikker understøttede brugen af parametriske modeller forbundet med lavere AIC- og BIC-estimer. Denne proces blev udført i overensstemmelse med National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit Technical Support Document 14 [63].

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



Tabel XII: Statistisk fit af OS ekstrapoleret for begge arme

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

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

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

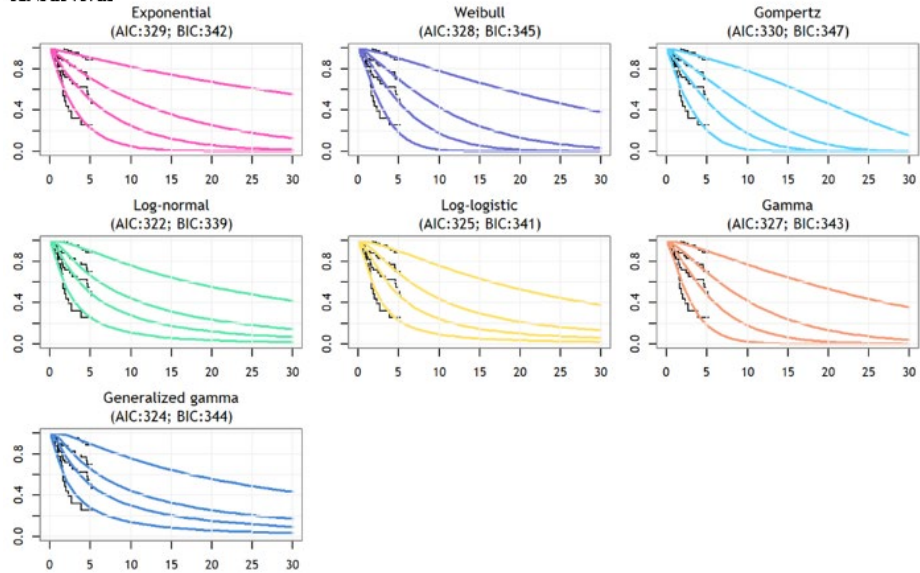
Blandt alle de fælles tilpassede parametriske modeller monteret på KM-kurverne fra Rosenkranz et al. (figur 34) blev Gompertz- og Weibull-modellerne med et klart monotont stigende hazardmønster af kliniske eksperter (Vallerie McLaughlin og Marius M. Hoeper) anset for at være mere klinisk plausible. Gompertz-modellen var forbundet med højere dødelighed på lang sigt sammenlignet med Weibull-modellen og førte dermed til mere konservative overlevelsesresultater for sotatercept. Således blev Gompertz-modellen inkluderet i base casen med Weibull-modellen undersøgt i en scenarieanalyse. Disse observationer var også anvendelige for de afhængige modeller tilpasset KM-kurverne fra Boucly et al. (figur 35).



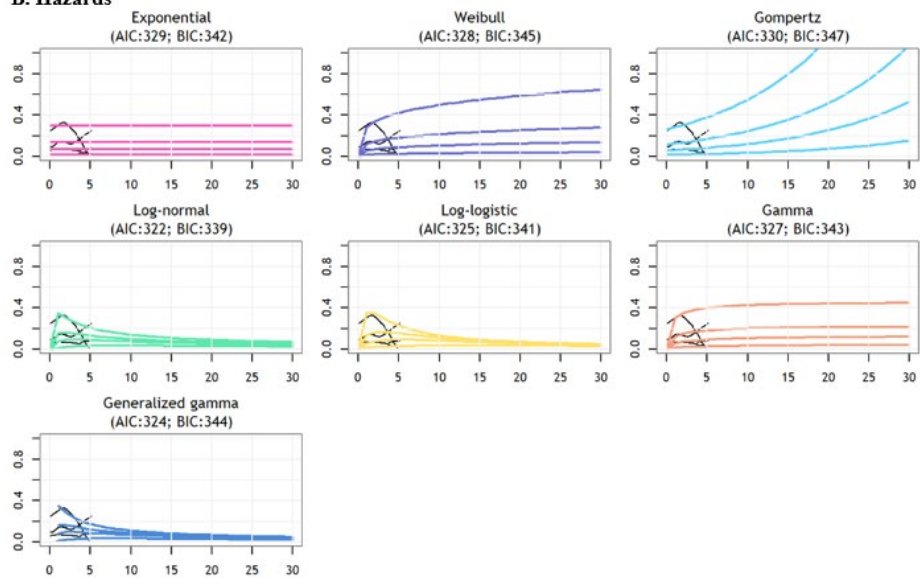


Figur 34: Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

**A. Survival**

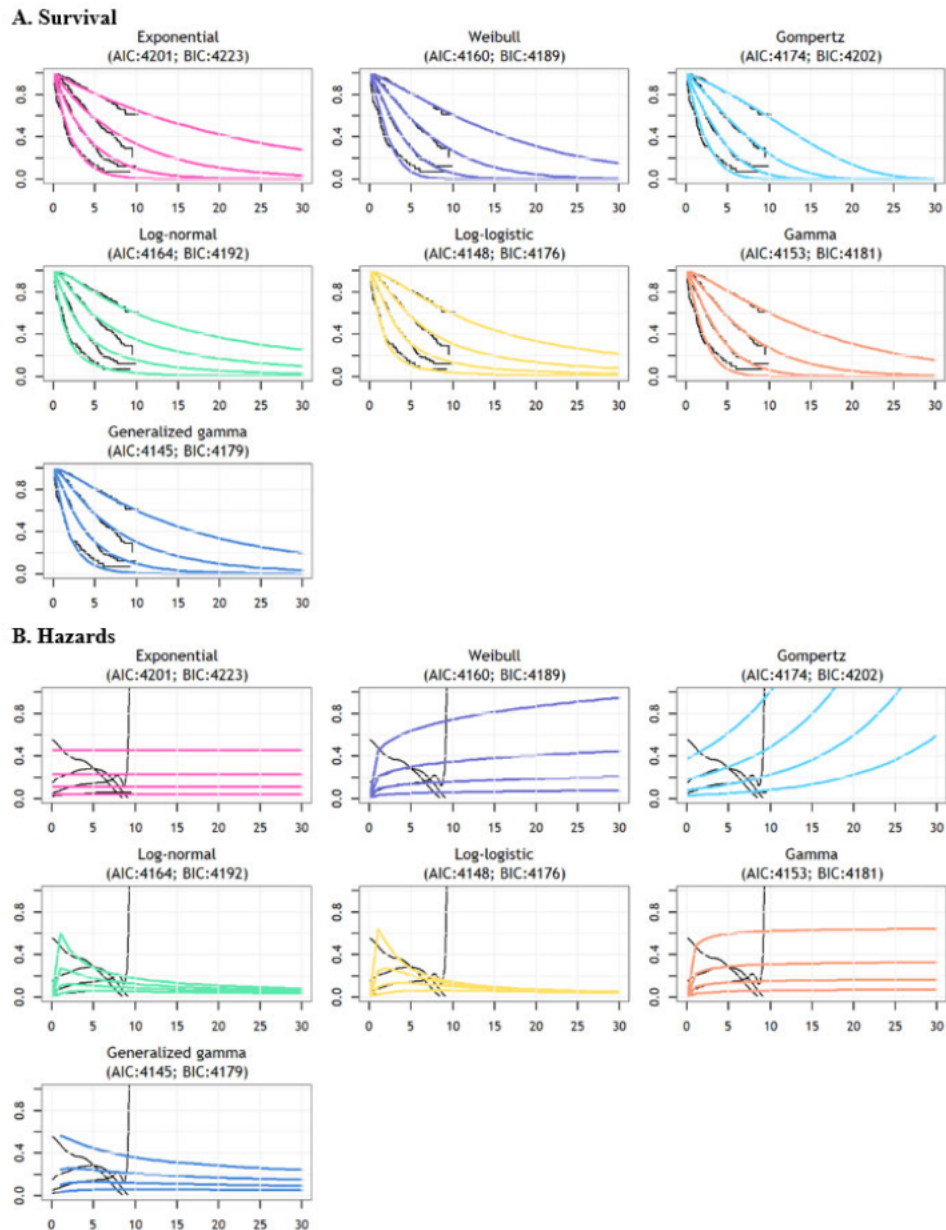


**B. Hazards**





**Figur 35: Fælles tilpassede parametriske regressionsmodeller for risikostratum-specifik overlevelse fra Bouckly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots**



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

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

**Table XIII: Statistisk fit af OS ekstrapoleret for hver risikostratum**

<b>Rosenkrantz et al. (2023)</b>
----------------------------------



Parametric distribution	AIC estimate	Parametric distribution	BIC estimate
<b>Low risk</b>			
Generalized gamma	58	Log-normal	63
Log-normal	58	Log-logistic	64
Log-logistic	59	Exponential	64
Gamma	59	Gamma	64
Weibull	59	Weibull	64
Gompertz	60	Gompertz	65
Exponential	61	Generalized gamma	66
<b>Intermediate low risk</b>			
Exponential	90	Exponential	92
Log-normal	91	Weibull	96
Weibull	92	Gompertz	96
Gompertz	92	Log-normal	96
Log-logistic	92	Log-logistic	96
Gamma	92	Gamma	96
Generalized gamma	93	Generalized gamma	99
<b>Intermediate high risk</b>			
Generalized gamma	103	Generalized gamma	108
Log-normal	108	Log-normal	111
Exponential	109	Exponential	111
Weibull	109	Log-logistic	113
Log-logistic	109	Gamma	113
Gamma	110	Weibull	114
Gompertz	111	Gompertz	114
<b>High risk</b>			
Exponential	68	Exponential	70
Log-normal	68	Log-logistic	70
Log-logistic	68	Log-normal	71
Gamma	69	Gamma	72
Weibull	70	Weibull	72
Gompertz	70	Gompertz	73
Generalized gamma	70	Generalized gamma	74
<b>Bouckly et al. (2022)</b>			
Parametric distribution	AIC estimate	Parametric distribution	BIC estimate
<b>Low risk</b>			
Gamma	871	Gamma	880
Log-logistic	872	Log-logistic	881
Weibull	872	Weibull	881
Generalized gamma	873	Log-normal	883
Log-normal	874	Gompertz	884
Gompertz	875	Exponential	886
Exponential	882	Generalized gamma	887
<b>Intermediate low risk</b>			
Generalized gamma	1670	Gamma	1680
Gamma	1671	Log-normal	1681
Log-logistic	1672	Log-logistic	1682
Log-normal	1672	Weibull	1683
Weibull	1674	Generalized gamma	1684
Gompertz	1693	Gompertz	1702
Exponential	1719	Exponential	1723
<b>Intermediate high risk</b>			
Gamma	1278	Gamma	1287
Generalized gamma	1280	Weibull	1288
Weibull	1280	Generalized gamma	1292
Log-logistic	1284	Log-logistic	1293
Gompertz	1287	Exponential	1294



Log-normal	1290	Gompertz	1295
Exponential	1290	Log-normal	1298
<b>High risk</b>			
Gompertz	307	Exponential	313
Weibull	308	Gompertz	313
Log-logistic	309	Weibull	314
Gamma	309	Log-logistic	314
Generalized gamma	309	Log-normal	315
Exponential	310	Gamma	315
Log-normal	310	Generalized gamma	317

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

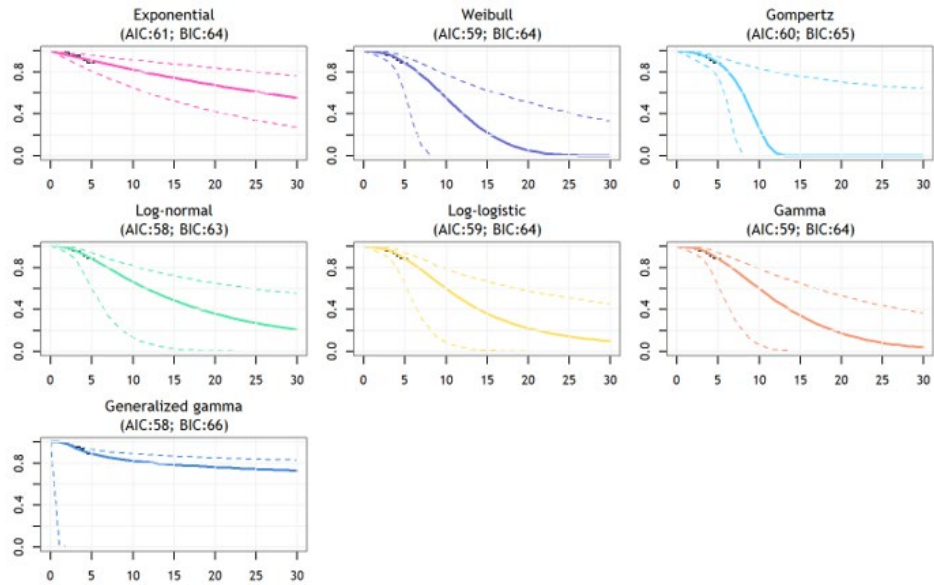
### ***Lav risiko***

Blandt alle de separat tilpassede modeller for lavrisikopatienterne (Figur 36 og Figur 37) er det kun de uafhængige Gompertz- og Weibull-modeller for Rosenkranz et al. og den uafhængige Gompertz-model for Boucly et al. udviste et klart monotont stigende hazardmønster og blev derfor vurderet som mere klinisk plausible. Men som delvist diskuteret tidligere, givet den lille stikprøvestørrelse (nemlig et lille antal patienter i risiko over tid fra KM-kurven), var disse modeller forbundet med betydelig usikkerhed (som indikeret af 95 %-intervallet pr. stiplede linjer i Figur 36 og Figur 37) og bør derfor bruges og fortolkes med forsigtighed.

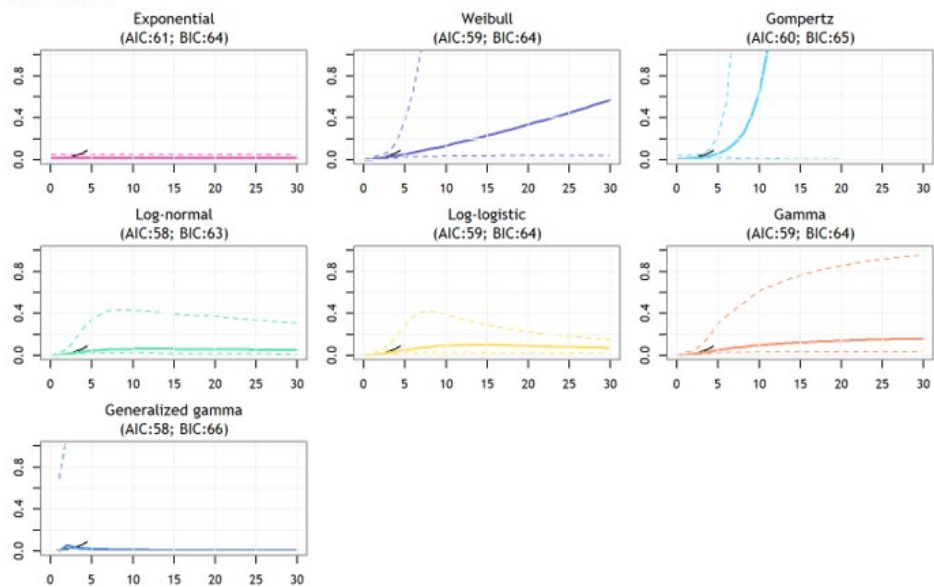


Figur 36: separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for lavrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

**A. Survival**



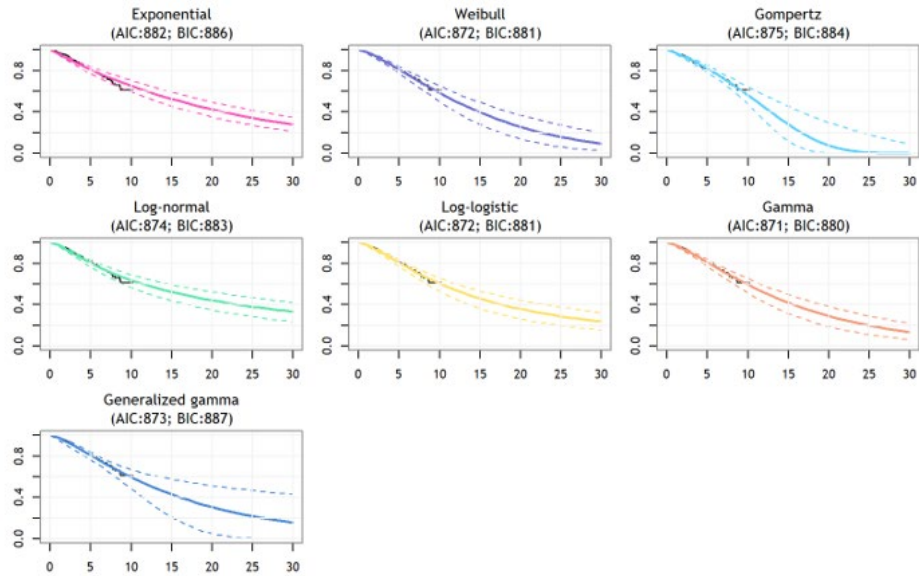
**B. Hazards**



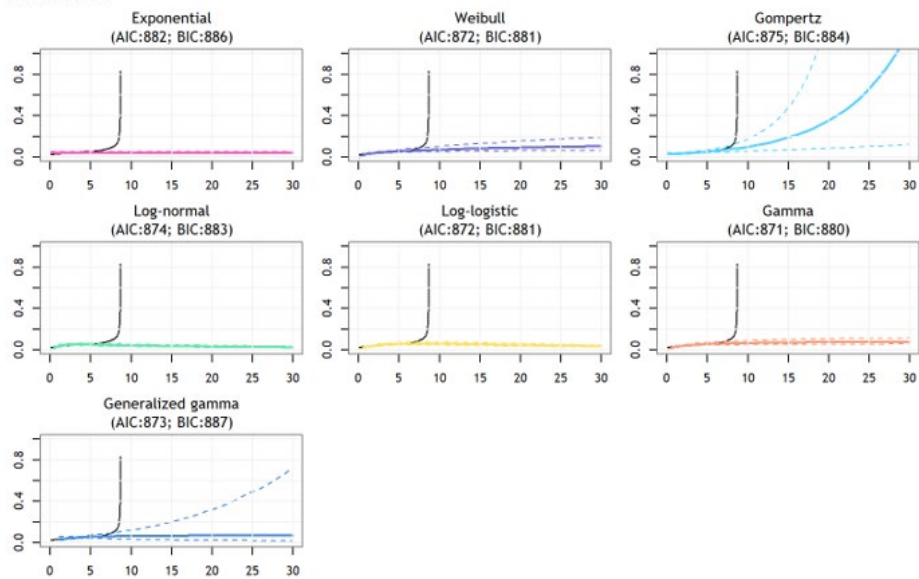


**Figur 37: separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for lavrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots**

**A. Survival**



**B. Hazards**



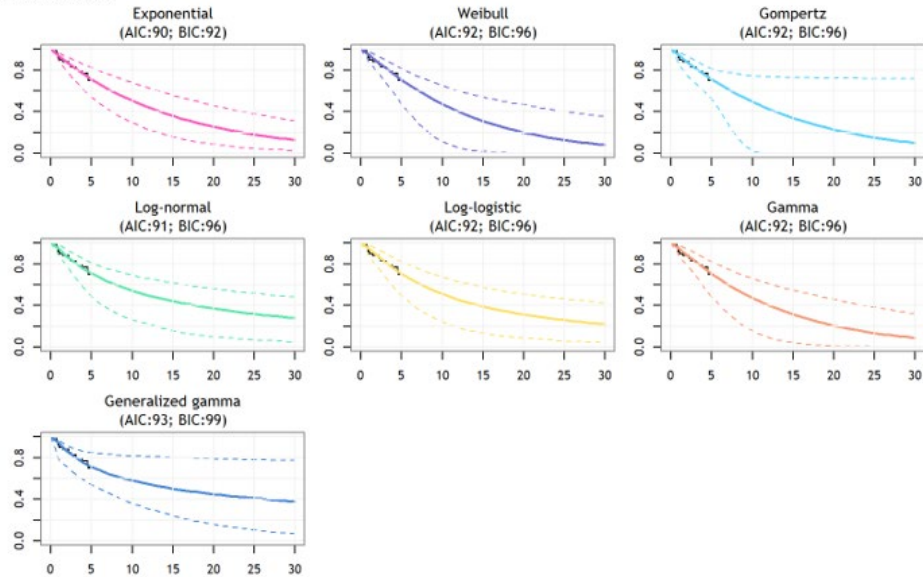
**Mellem-lav risiko og mellem-høj risiko**

Disse ovennævnte observationer for lav risiko var også anvendelige for de uafhængige modeller tilpasset til mellem-lav risiko (Figur 38 og Figur 39) og mellem-høj risiko (Figur 40 og Figur 41).

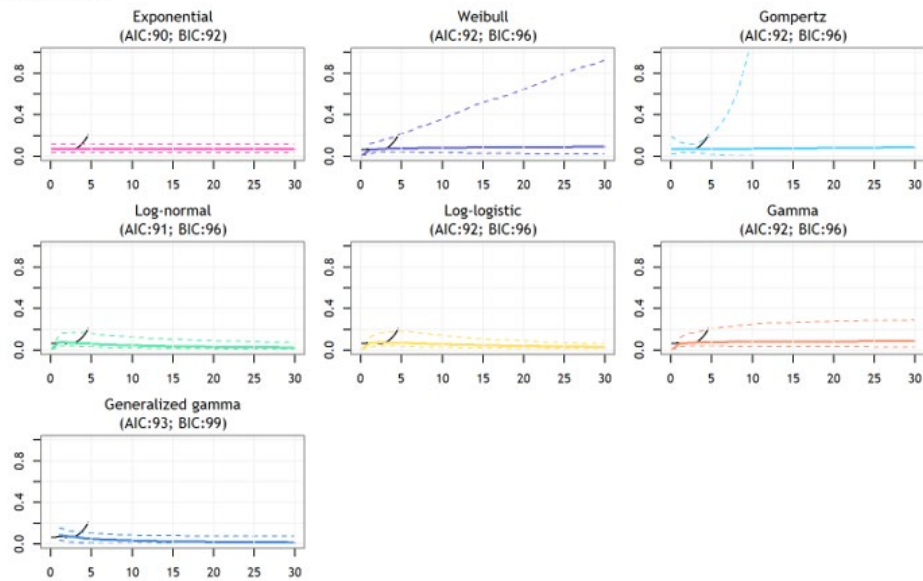


Figur 38: separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemlavrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

**A. Survival**



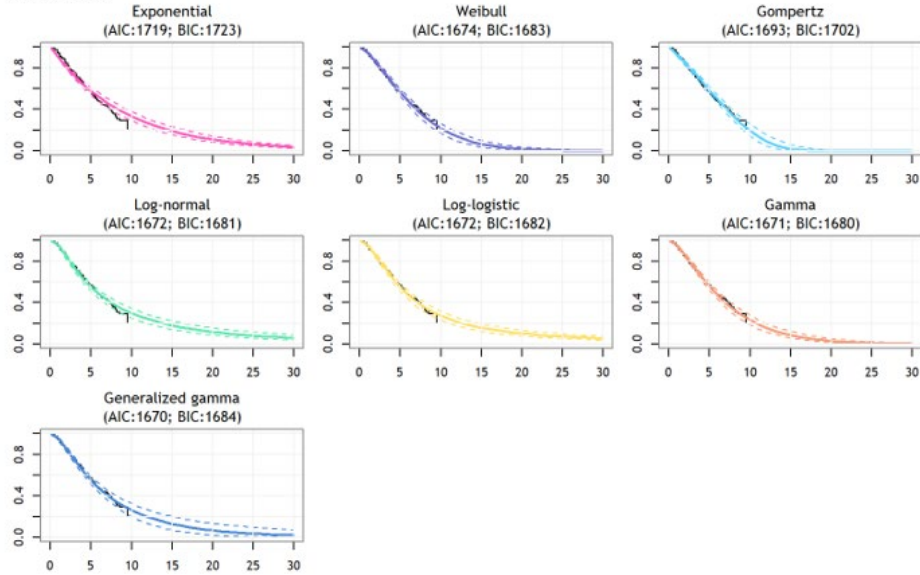
**B. Hazards**



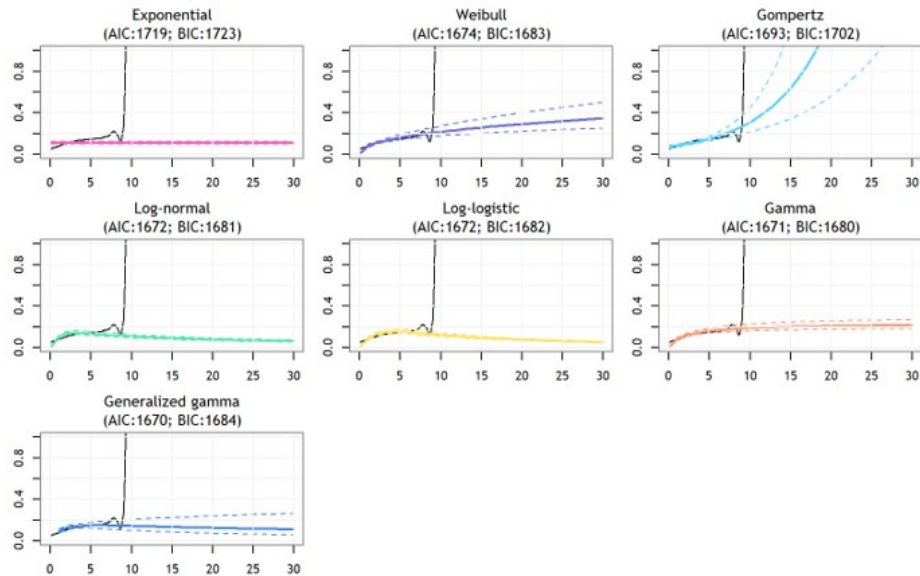


Figur 39: separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemlavrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

**A. Survival**



**B. Hazards**

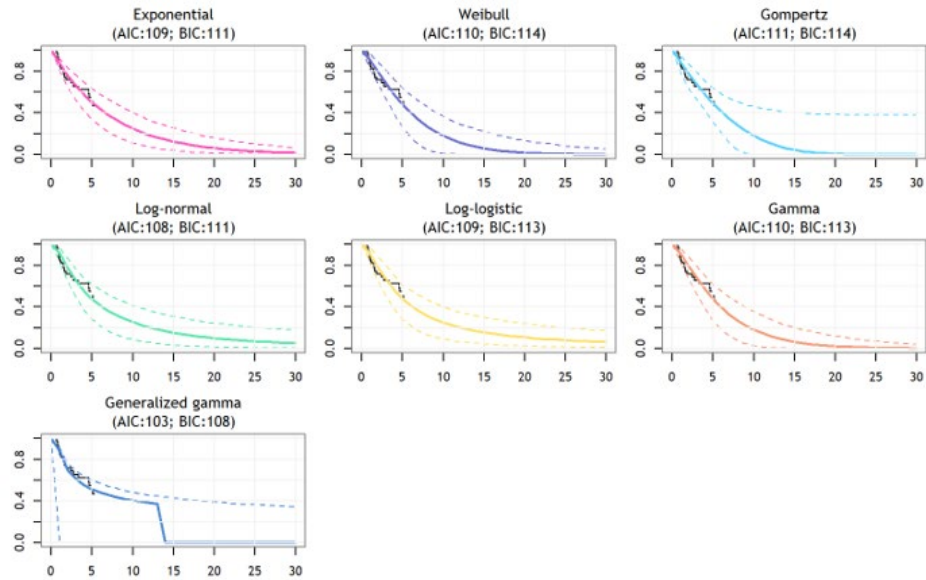




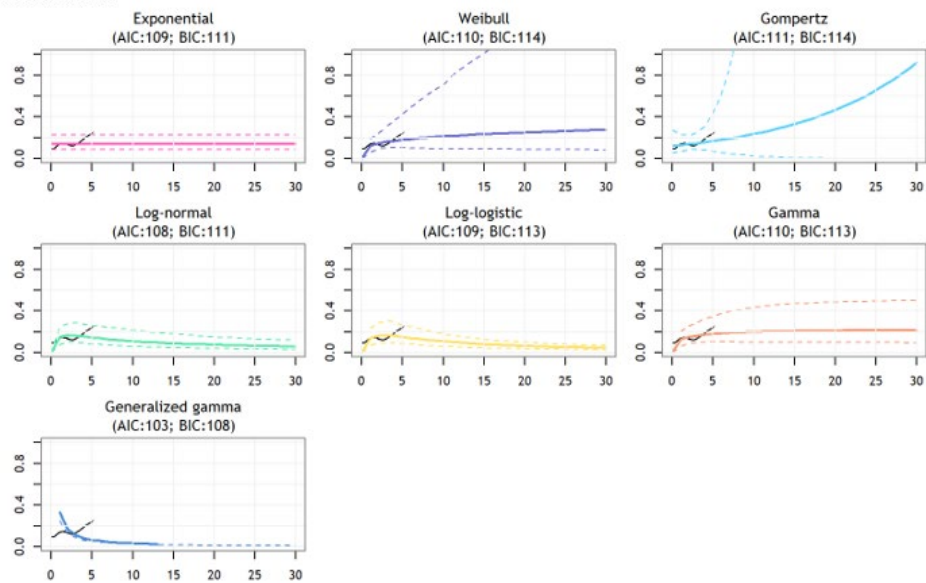


Figur 40: separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemhøjrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

**A. Survival**



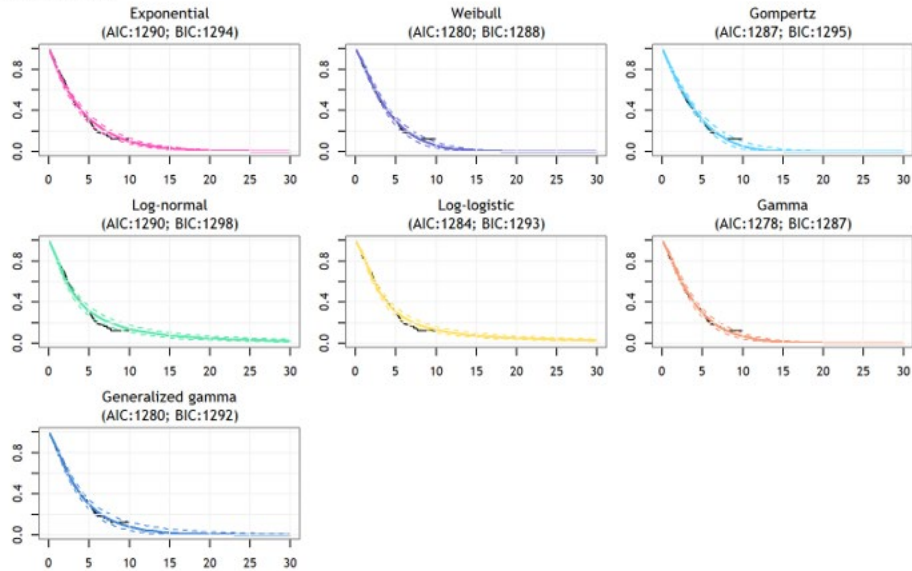
**B. Hazards**



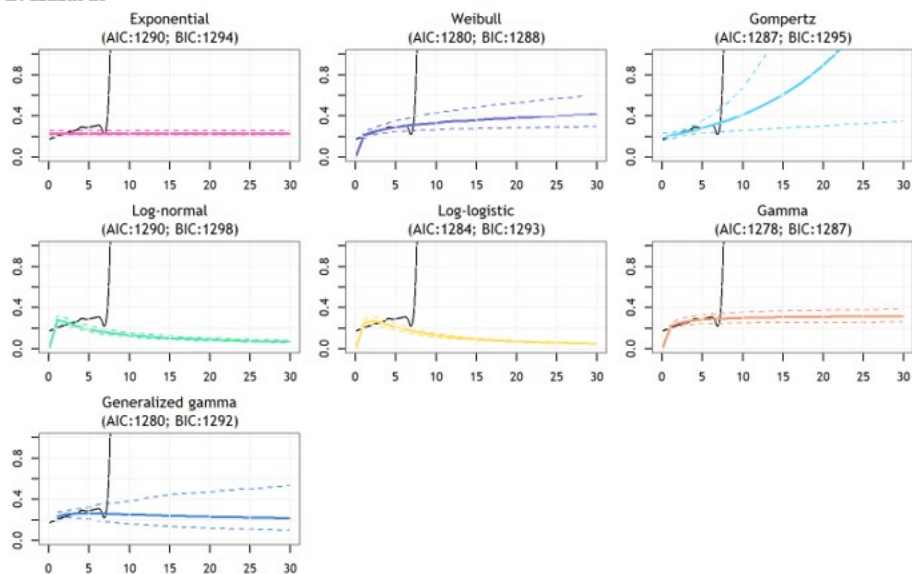


**Figur 41: separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for mellemhøjrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots**

**A. Survival**



**B. Hazards**



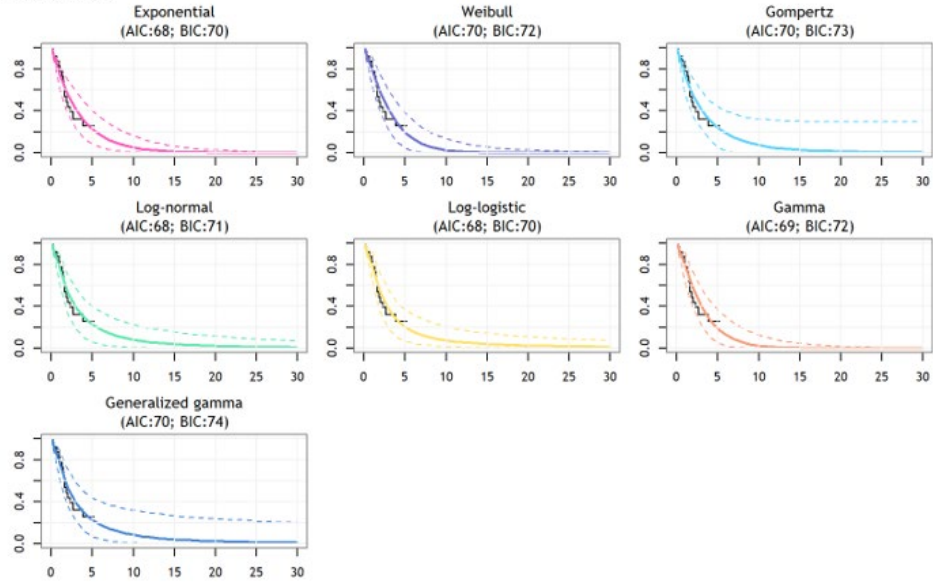
**Høj risiko**

For de parametriske modeller separat tilpasset til højrisikoen (Figur 42) med angiveligt mere alvorlig sygdom, var det kun den uafhængige Weibull-model for Rosenkranz et al. (og ingen af modellerne for Boucly et al.) som var forbundet med et klart monotont stigende hazardmønster (med meget høj usikkerhed som angivet af 95 % intervallet), hvorimod alle de andre parametriske modeller var forbundet med enten konstante eller faldende hazardmønstre og bør derfor bruges og fortolkes med ekstrem forsigtighed (Figur 43).

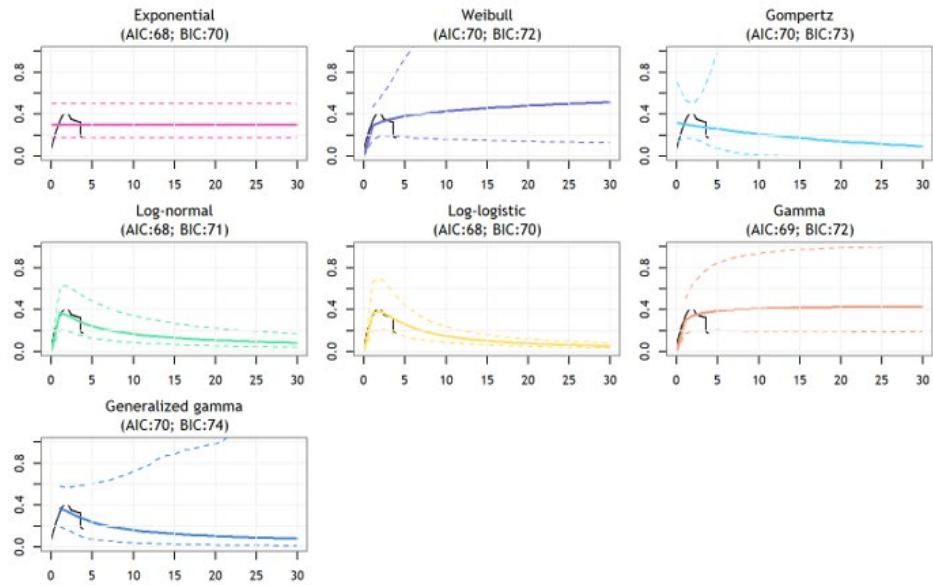


Figur 42: separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for højrisiko-specifik overlevelse fra Rosenkranz et al. (2023): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots

**A. Survival**



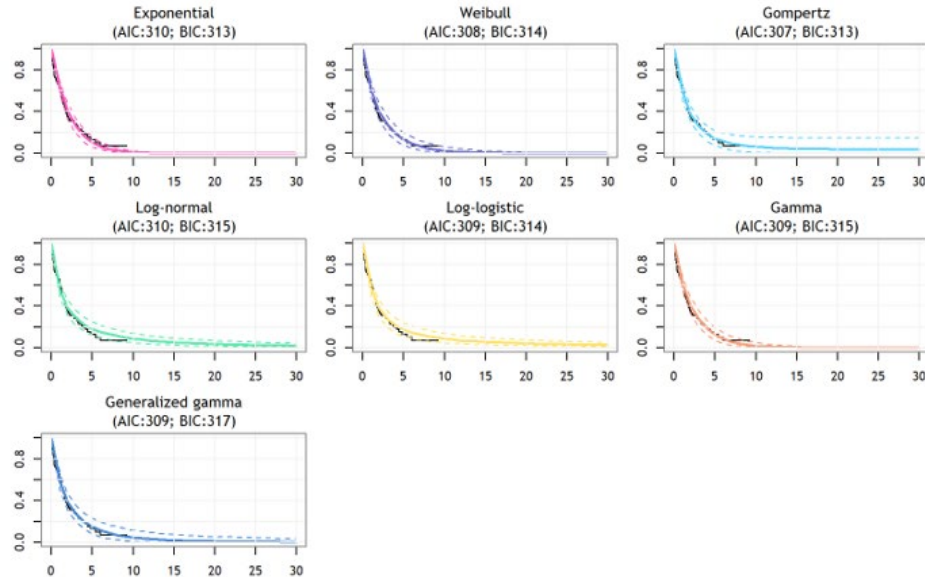
**B. Hazards**



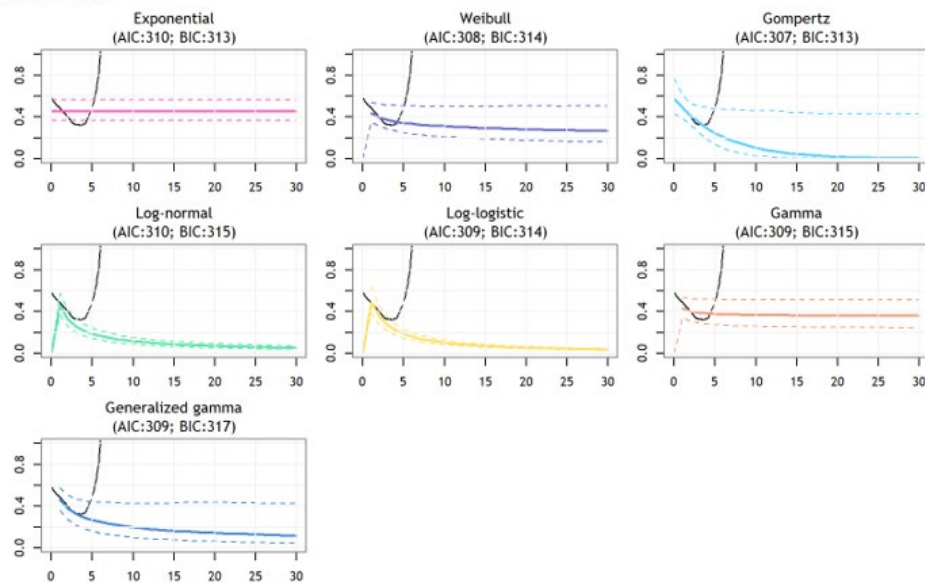


**Figur 43: separat tilpasning af parametriske regressionsmodeller for højrisiko-specifik overlevelse fra Boucly et al. (2022): (A) Overlevelse og (B) Hazard Plots**

**A. Survival**



**B. Hazards**



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

De ekstrapolerede kurver som blev benyttet i base casen blev valideret af to internationale kliniske eksperter (Vallerie McLaughlin og Marius M. Hoepfer). Der er ikke foretaget nogen sammenligning med OS kurver fra andre studier, da sotatercept er et nyt lægemiddel der ikke er blevet vurderet i andre studier, og da komparatorarmen i STELLAR studiet og modellen var baggrundsterapi, som ikke tidligere er blevet vurderet andre i studier. ■

■ og forventeligt derfor også den valgte ekstrapolering.



#### **D.1.6 Justering af baggrundsødelighed**

Justering for baggrundsødelighed er beskrevet i afsnit 8.1.1.

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

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

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

Der blev ikke inkluderet aftagende effekt af behandling.

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

Modellen har ikke inkluderet antagelse om kureringspunkt.



## Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser

I nedenstående tabel er incidensen af alvorlige uønskede hændelser fra baseline til uge 24 fra STELLAR studiet præsenteret.

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



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

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



<b>Injury, poisoning, and procedural complications</b>	1 (0.6)	3 (1.8)	1.2 (NR)
Fall	0 (0)	2 (1.2)	1.2 (NR)
Neck injury	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
Thoracic vertebral fracture	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)

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

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





Device malfunction	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Device physical property issue	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)
<b>Renal and urinary disorders</b>	1 (0.6)	1 (0.6)	-0.0 (NR)
Acute kidney injury	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Nephritis	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Renal impairment	1 (0.6)	0 (0)	-0.6 (NR)

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

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

Event by System Organ Class and preferred term	BGT (N = 160)	Sotatercept + BGT (N = 163)	Between-treatment group comparison point estimate (95% CI) <sup>¶</sup> (%)
Total number of patients with events	58 (36.3)	80 (49.1)	12.8 (2.0 to 23.3)
<b>AESI</b>			
Telangiectasia <sup>§</sup>	5 (3.1)	17 (10.4)	7.3 (2.0 to 13.3)



<b>AEOI</b>			
Bleeding events <sup>¶</sup> >1% in any arm	20 (12.5)	35 (21.5)	9.0 (0.8 to 17.2)
Epistaxis	3 (1.9)	20 (12.3)	10.4 (5.2 to 16.6)
Anemia	5 (3.1)	2 (1.2)	-1.9 (-6.0 to 1.6)
Gingival bleeding	1 (0.6)	5 (3.1)	2.4 (-0.7 to 6.4)
Hemoptysis	2 (1.3)	3 (1.8)	0.6 (NR)
Hematoma	1 (0.6)	2 (1.2)	0.6 (NR)
Melena	0 (0)	2 (1.2)	1.2 (NR)
Increased blood pressure <sup>  </sup>	1 (0.6)	6 (3.7)	3.1 (-0.2 to 7.3)
Hypertension	1 (0.6)	4 (2.5)	1.8 (-1.2 to 5.6)
Blood pressure diastolic increased	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Blood pressure increased	0 (0)	1 (0.6)	0.6 (NR)
Increased Hb <sup>**</sup> , <sup>††</sup>	0 (0)	9 (5.5)	5.5 (2.9 to 10.2)
Hb increased	0 (0)	7 (4.3)	4.3 (1.9 to 8.6)
Polycythemia	0 (0)	2 (1.2)	1.2 (NR)
Thrombocytopenia <sup>‡‡</sup>	4 (2.5)	10 (6.1)	3.6 (-0.9 to 8.8)
Thrombocytopenia	3 (1.9)	8 (4.9)	3.0 (-1.1 to 7.8)
Platelet count decreased	1 (0.6)	2 (1.2)	0.6 (NR)



# Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

Participant Characteristics  
 Participants Who Completed EQ-5D-5L Assessments (excluding VAS Score) at Both  
 Baseline and Week 24  
 (Full Analysis Set Population)

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



## Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

Tabellen nedenfor præsenterer data som er basis for de sandsynlighedsfordelinger der anvendes i PSA'en.

**Tablet 40. Oversigt over parametre i PSA**

Inputparameter	Punkttestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
<b>HSUV</b>				
Low risk	0,902	0,880	0,922	Beta
Intermediate low risk	0,822	0,776	0,864	Beta
Intermediate high risk	0,708	0,580	0,821	Beta
High risk	0,641	0,459	0,804	Beta
Post lung/heart transplantation	0,822	0,402	0,998	Beta
<b>Omkostninger</b>				
Administration (IV og SC)	DKK 1.183	DKK 946,4	DKK 1.419,6	Gamma
IV pumpe	DKK 2.167	DKK 1.733,6	DKK 2.600,4	Gamma
CVD	DKK 6.325	DKK 5.060	DKK 7.590	Gamma
Ambulante besøg	DKK 1.183	DKK 946,4	DKK 1.419,6	Gamma
Elektrodiagram	DKK 2.026	DKK 1.620,8	DKK 2.431,2	Gamma
6MWD test	DKK 2.026	DKK 1.620,8	DKK 2.431,2	Gamma
EKG	DKK 2.026	DKK 1.620,8	DKK 2.431,2	Gamma
BNP eller NT-proBNP	DKK 2.026	DKK 1.620,8	DKK 2.431,2	Gamma



Hæmoglobin malingar	DKK 2.167	DKK 1.733,6	DKK 2.600,4	Gamma
cMRI	DKK 2.511	DKK 2.008,8	DKK 3.013,2	Gamma
CPET	DKK 2.026	DKK 1.620,8	DKK 2.431,2	Gamma
RHC	DKK 23.278	DKK 18.622,4	DKK 27.933,6	Gamma



# Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

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

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

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

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

N/A

Forkortelser:

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

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

N/A

Forkortelser:

**Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

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

N/A

### H.1.1 Søgestrategier

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

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

N/A

### H.1.2 Systematisk valg af studier

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

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

N/A



**Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne**

Studie/tid	Formål	Studiedesign	Patient-population	Intervention og komparator (prøvestørrelse (n))	Primært effektmål og opfølgningsperiode	Sekundært effektmål og opfølgningsperiode
------------	--------	--------------	--------------------	---	---	---

N/A

---

### **H.1.3 Ekskluderede fuldtekstreferencer**

N/A

### **H.1.4 Kvalitetsvurdering**

N/A

### **H.1.5 Ikke-offentliggjorte data**

N/A



# Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

## I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

Data om helbredsrelateret livskvalitet er indhentet fra fase tre studiet, STELLAR, derfor er der ikke foretaget en systematisk litteratursøgning.

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

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

N/A

Forkortelser:

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

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

N/A

**Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

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

N/A

### I.1.1 Søgestrategier

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

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

N/A

### I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

N/A

### I.1.3 Ikke-offentliggjorte data

N/A





# Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

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

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

### Valg af Bernstein

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

På grund af sjældenheden af en hjertetransplantation var der utilstrækkelige data om post-transplantationsdødelighed fra vores kliniske forsøg. I stedet blev der fundet to undersøgelser, der rapporterede om post-transplantationsdødelighed, som kunne bruges i stedet. Ved at bruge data fra databasen United Network for Organ Sharing (UNOS) har Bernstein et al. (2018) præsenterede en retrospektiv analyse af dødelighedsrater blandt 222 voksne patienter, der modtog lungetransplantation i USA mellem 2005 og 2015. Ydermere har Antończyk et al. (2020) præsenterede et enkeltcenter retrospektivt studie af overlevelse hos 128 lungetransplantationsmodtagere, der gennemgik transplantation mellem 2004 og 2017. Den langsigtede skelsættende overlevelse var generelt konsistent mellem de to studier, hvilket tyder på robustheden af begge undersøgelser til en vis grad. Da der ikke var tilstrækkelige data om post-transplantationsdødelighed fra forsøget/RWE-data, blev undersøgelsen af Bernstein et al. 2018, blev valgt, da det havde den største stikprøvestørrelse af de to undersøgelser og var på tværs af flere centre [47, 64].

### SLR vedr. dødelighed

Nedenfor redegøres for SLR vedr. dødelighed:

Dødelighed af alle årsager blev opnået fra to undersøgelser fra Rosenkranz et al. 2023 [46] og Boucly et al. 2022 [54], der rapporterede KM-kurver ved hjælp af RWE COMPERA registerdata, et af de største potentielle multicenter PAH-registre i den virkelige verden. Udvælgelsen af disse kilder til dødelighed var baseret på kliniske eksperters udtalelser.

**Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen**

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

N/A



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

Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
N/A			

---

**Medicinrådet**

**Sekretariat**

Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

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

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