

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

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt	26. februar 2025
Ikrafttrædelsesdato	26. februar 2025
Dokumentnummer	210715
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel	Sotatercept (Winrevair)
Indikation	Sotatercept, i kombination med andre behandlinger for pulmonal arteriel hypertension (PAH), er indiceret til behandling af PAH hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse (FC) II-III for at forbedre fysisk funktionskapacitet
Lægemiddelfirma	MSD
ATC-kode	C02KX06

Sagsbehandling

Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	27. oktober 2023
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	17. oktober 2024
Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden	20. januar 2025
Rådets anbefaling	26. februar 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	18 uger (90 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende pulmonal arteriel hypertension



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** sotatercept til behandling af pulmonal arteriel hypertension (forhøjet blodtryk i lungekredsløbet) hos voksne patienter i funktionsklasse II og III.

Den nuværende standardbehandling er en kombination af op til tre af følgende lægemiddelgrupper: fosfodiesterase-5-inhibitorer, stimulatorer af guanylat cyklase, endothelinreceptor-antagonister og prostanoider. Sotatercept i tillæg til denne standardbehandling forbedrer patienternes funktionsniveau, mindsker risikoen for forværring af sygdommen og forbedrer deres overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling alene. Sotatercept kan dog give bivirkninger i form af alvorlige blødninger.

Sotatercept er en meget dyr behandling, og Medicinerådet vurderer samlet set, at omkostningerne til behandlingen ikke står mål med den forventede effekt.

Medicinerådet opfordrer lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage med en lavere pris og data med længere opfølgningstid.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet sotatercept til behandling af patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH).

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

PAH

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

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

Ubehandlet er overlevelsen efter 1, 3 og 5 år omkring henholdsvis 70 %, 50 % og 35 %. Efter indførelse af moderne farmakologisk behandling er overlevelsen markant forbedret med overlevelse efter 5 år på cirka 65 %.

Sotatercept

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

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

Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende specifikke PAH-behandling er afhængig af risikostratificering (lav, intermediær-lav, intermediær-høj og høj) og består af 4 lægemiddelgrupper: Phosphodiesterase-5-inhibitorer (PDE-5-I), som i dag typisk er førstevalg, stimulatorer af guanylat cyklase (sGC), endothelinreceptor-antagonister og prostanoider. Prostanoiderne inkluderer epoprostenol (s.c. eller i.v.), treprostinil (s.c. eller i.v.), iloprost (inhalation eller i.v.) og selexipag (oral). Parenteral prostanoid-behandling er mere effektiv end oral prostanoid [1]. Der er positiv effekt ved kombination af specifikke farmaka for PAH med forskellige virkningsmekanismer. Eftersom PED-5-i og sGC ikke må kombineres, er den nuværende maksimale kombination af lægemidler i Danmark en 3-



stofs-behandling. Mange patienter med PAH er i 2-stofsbehandling, og et stigende antal i 3-stofsbehandling. Medicinrådet estimerer, at 60 % af sotatercepts anvendelse i Danmark vil være i tillæg til 2-stofsbehandling, mens de resterende 40 % vil være til patienter i 3-stofsbehandling.

Effekt og sikkerhed

Sotatercept bliver sammenlignet med placebo, selexipag og parenteral prostanoid (treprostinil og epoprostenol). Sotatercept er undersøgt i STELLAR (N=323), som er placebo-kontrolleret, dobbelt-blindet og randomiseret. Selexipag er undersøgt i GRIPHON (N=1.156), som er placebo-kontrolleret, dobbelt-blindet og randomiseret. Sammenligninger mellem sotatercept og placebo er baseret på STELLAR's analyser (intention-to-treat analyser og analyser justeret for skift fra placebo til sotatercept). Ansøger har desuden foretaget analyser af sotatercept (N=36) sammenlignet med henholdsvis selexipag (N=26) og parenteral prostanoid (i.v. eller s.c. epoprostenol eller i.v. eller s.c. treprostinil, N=49) baseret på STELLAR-data. Patienterne, der er inkluderet i disse analyser, får desuden PDE5i og ERA. Der er høj risiko for overestimering af gevinsten ved sotatercept-behandling i analyserne af sotatercept versus prostanoid-behandling, da patienterne i selexipag-gruppen er i 3-stofsbehandling ved baseline og dermed må formodes at være mere syge end sotatercept-gruppen, da patienterne i sotatercept-gruppen er i 2-stofsbehandling ved baseline.

Sammenlignet med placebo har sotatercept betydelige gavnlige effekter på 6-minutters gangdistance, tid til klinisk forværring eller død, en markør for hjertesygdom (NT-proBNP), funktionsklasse, lungekarmodstand og mortalitetsrisiko. Effekterne var af samme størrelsesorden uanset mængden af øvrig PAH-behandling. Der er også rapporteret forbedringer i nogle livskvalitetsmål, men besvarelser manglede for næsten halvdelen af patienterne. Sotatercept synes også mere effektivt end selexipag til at forbedre 6-minutters gangdistance og NT-proBNP, men det usikre datagrundlag betyder, at størrelsesordenen af effektforskellen er meget uklar. Det er endnu mere usikkert, om sotatercept er mere effektivt end parenteral prostanoid-behandling. De hyppigste uønskede hændelser for sotatercept-behandling var blødninger (det var primært ikke-alvorlige næseblødninger og tandkødsblødning, men der var også alvorlige blødninger), telangiectasi, trombocytopeni, øget hæmoglobin og øget blodtryk. Sotatercepts sikkerhedsprofil synes bedre end sikkerhedsprofilen for intravenøse prostanoider, da der er færre bivirkninger ved behandling med sotatercept end ved intravenøse prostanoider. Det står mere uafklaret hen, om sotatercepts sikkerhedsprofil er bedre end selexipags.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådet præsenterer to separate hovedanalyser; én hvor sotatercept vurderes i tillæg til 3-stofsbehandling sammenlignet med placebo, og én, hvor sotatercept vurderes i tillæg til 2-stofsbehandling sammenlignet med selexipag. Analyserne er cost-utility analyser baseret på en Markov-model, der estimerer omkostningseffektiviteten af sotatercept til behandling af PAH for voksne patienter i funktionsklasse II og III.

Analysen af sotatercept i tillæg til 3-stofsbehandling tager udgangspunkt i effektdata indsamlet i STELLAR-studiet. I STELLAR er der også indsamlet EQ-5D-5L-data, der anvendes i begge sundhedsøkonomiske analyser med danske præferencevægte.



Medicinrådet præsenterer to hovedanalyser for at afspejle vurderingen af, at 40 % af sotatercept's anvendelse i Danmark vil være i tillæg til 3-stofsbehandling, og de resterende 60 % vil være i tillæg til patienter i 2-stofsbehandling. Ansøger har efter opfordring til at inkludere en sundhedsøkonomisk analyse, hvor sotatercept sammenlignes med prostanoid, valgt at udføre en sammenligning af sotatercept og selexipag til patienter, der er i 2-stofsbehandling med ERA og PDE5i.

Analysen, hvor sotatercept sammenlignes med selexipag er meget usikker, og ICER'en herfra vurderes at være underestimeret. Dertil kommer, at selexipag formentligt er mindre effektiv end intravenøse prostanoider og samtidig ikke er en mere udbredt behandling end intravenøse prostanoider. Disse usikkerheder kan Medicinrådet ikke håndtere på en acceptabel måde i den sundhedsøkonomiske model, da Medicinrådet hverken har en sundhedsøkonomisk model af sotatercept versus intravenøse prostanoider eller valide estimater for effekten af sotatercept versus selexipag. Derfor vurderer Medicinrådet, at sammenligning mellem sotatercept og selexipag ikke er repræsentabel for sammenligning af sotatercept og øvrige prostanoider, hvilket ligeledes betyder, at hovedanalyse 2 kun er relevant for patienter, som man vil overveje at give selexipag.

Medicinrådet har foretaget ændringer i analyserne, så de bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Fordelingen af patienter på tværs af risikostratificeringen ved modellens start er fx tilpasset, så der ikke er nogen patienter, der befinder sig i lav risiko helbredsstadiet ved modellens start. Dette er gjort, da Medicinrådet vurderer, at patienter i lav-risiko-stratificeringen som udgangspunkt ikke vil blive opstartet behandling med sotatercept i Danmark.

Resultat af hovedanalyse 1

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse 1 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem sotatercept og placebo i tillæg til 3-stofsbehandling er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 5,8 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse 1, diskonterede tal

	Sotatercept + 3-stofsbehandling	3-stofsbehandling	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	12,2	4,6	7,6
Totale QALY	8,5	2,7	5,8
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 1.976.107 DKK Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	



	Sotatercept + 3-stofsbehandling	3-stofsbehandling	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 2.576.548 DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	

Resultat af hovedanalyse 2

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse 2 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem sotatercept og selexipag i tillæg til 2-stofsbehandling er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 4,5 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder, hvor de væsentligste usikkerheder vedrører valget af komparator samt validiteten af effekten for selexipag.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse 2, diskonterede tal

	Sotatercept + 2-stofsbehandling	Selexipag + 2-stofsbehandling	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	12,2	6,6	5,6
Totale QALY	8,1	4,0	4,1

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 2.298.199 DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 3.095.955 DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	

Medicinrådet har udført en række deterministiske følsomhedsanalyser, som samlet viser, at analyserne er relativt robuste overfor de undersøgte ændringer. Disse ændringer berører dog ikke de væsentligste strukturelle usikkerheder, såsom usikkerhed om effektforskellen mellem sotatercept og selexipag og antagelse om konstant langsigtet effekt.

Der ses en væsentlig overordnet usikkerhed vedrørende estimering af langtidseffekten af sotatercept i både Hovedanalyse 1 og 2, da data er fremskrevet på baggrund af data for 24-ugers studieperiode. Ansøger antager herfra, at effekten mellem uge 12 og 24 vil være konstant i al tid efter uge 24. Samtidig forventes det på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis, at patienterne behandles i hele deres levetid. Hvis effekten fx aftager over tid, men behandlingen fortsætter, kan denne usikkerhed føre til en lavere effektgevinst, men med samme omkostninger, hvorved ICER-estimatet vil blive højere.



Overordnet bemærker Medicinrådet, at ekstrapoleringen af overlevelsedata er usikker og har en væsentlig indvirkning på den estimerede QALY-gevinst. Det udmønter sig dog ikke som en afgørende forskel i ICER'en, da omkostningerne i høj grad følger QALY-gevinsten, således at en højere QALY-gevinst medfører større behandlingsomkostninger, da patienterne overlever længere og derfor også vil være i behandling længere og omvendt. Dette konstante forhold mellem effekt og QALY-gevinst gælder dog kun ved antagelse om konstant effekt efter uge 24.

Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenser hovedanalyse 1

Medicinrådet estimerer, at anbefaling af sotatercept i hovedanalyse 1 vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med i AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 33,6 mio. DKK i år 5.

Budgetkonsekvenser hovedanalyse 2

Medicinrådet estimerer, at anbefaling af sotatercept i hovedanalyse 2 vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med i AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 16,8 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Pulmonal arteriel hypertension	12
1.3	Sotatercept	13
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	STELLAR.....	17
2.2.2	SOTERIA.....	17
2.2.3	GRIPHON	17
2.2.4	TRITON	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	18
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.4.2	Oversigt over effektestimater.....	24
2.4.3	6MWD (6-minutters gangdistance) ved uge 24 (primært effektmål)	26
2.4.4	Tid til klinisk forværring eller død	28
2.4.5	NT-proBNP	29
2.4.6	Forbedring i WHO FC	31
2.4.7	Lungekarmodstand (PVR)	31
2.4.8	Mortalitet.....	32
2.4.9	Livskvalitet: <i>PAH-SYMPACT Physical Impact</i>	33
2.4.10	Livskvalitet: <i>PAH-SYMPACT Cardiopulmonal Symptoms</i>	34
2.4.11	Livskvalitet: <i>PAH-SYMPACT Cognitiv/Emotional Impact</i>	34
2.5	Sammenligning af sikkerhed	34
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	36
3.1	Analyseperspektiv.....	37
3.2	Model.....	37
3.2.1	Ekstrapolering af overlevelsesdata	39
3.2.2	Beregning af transitionssandsynligheder.....	40
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	42
3.3.1	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet	43
3.3.2	Beregning af nytteværdier	44



3.4	Omkostninger	46
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	46
3.4.2	Administrationsomkostninger	47
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	48
3.4.4	Andre omkostninger	49
3.4.5	Patientomkostninger	51
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyser.....	52
3.6	Resultater.....	53
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	53
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	56
4.	Budgetkonsekvenser	59
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	59
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	61
5.	Referencer	62
6.	Sammensætning af fagudvalg	64
7.	Versionslog	65
8.	Bilag.....	66
8.1	Ekstrapolering af død	66
8.2	Transitionssandsynligheder	70



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 65.



Begreber og forkortelser

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



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet sotatercept til behandling af voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH), som er i WHO funktionsklasse (FC) II-III.

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

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

1.2 Pulmonal arteriel hypertension

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

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

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

Ubehandlet er overlevelsen efter 1, 3 og 5 år omkring henholdsvis 70 %, 50 % og 35 %. Efter indførelse af moderne farmakologisk behandling er overlevelsen markant forbedret med en overlevelse efter 5 år på cirka 65 %.



1.3 Sotatercept

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

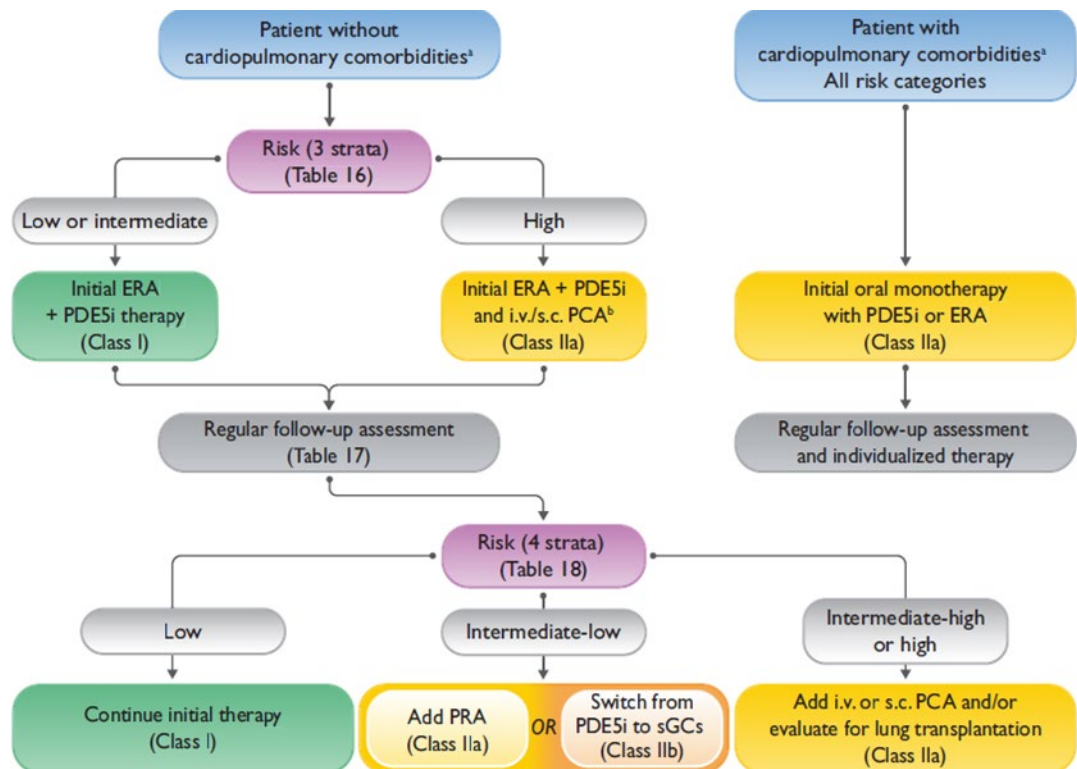
Sotatercept er en activin signaleringsinhibitor, og sotatercept genskaber balancen mellem den pro-proliferative og anti-proliferative signalering, der ligger til grund for den patologiske remodelering af arterievæggen, der er karakteristisk for PAH.

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

1.4 Nuværende behandling

Den nuværende specifikke PAH-behandling består af 4 lægemiddelgrupper: Phosphodiesterase-5-inhibitorer (PDE-5-I), som i dag typisk er førstevalg, stimulatorer af guanylat cyklase (sGC), endothelinreceptor-antagonister (ERA) og prostanoider. Prostanoiderne inkluderer epoprostenol (s.c. eller i.v., med bærbar pumpe), treprostinil (s.c. eller i.v., med bærbar pumpe), iloprost (inhalation eller i.v., med bærbar pumpe) og selexipag (oral). Et Cochrane review fra 2019 konkluderede, at intravenøs prostanoid-behandling forbedrede mortalitet, funktionsklasse, 6-minutters gang distance (6MWD), symptomscorer og kardiopulmonal hæmodynamik, mens der er mindre effekt af oral prostanoid [1]. Der er positiv effekt ved kombination af specifikke farmaka for PAH med forskellige virkningsmekanismer (endothelin-blokker, PDE-5-I/sGC stimulator, prostanoid). Eftersom PED-5-i og sGC ikke må kombineres, er den nuværende maksimale kombination af lægemidler i Danmark en 3-stofs-behandling. Få patienter får ingen behandling (cirka 2%) eller behandling med ét stof (cirka 13%), mens de fleste patienter med PAH er i 2-stofs- (cirka 65%) og et stigende antal i 3-stofsbehandling (cirka 20%). Disse estimer er behæftet med betydelig usikkerhed, og de adskiller sig fra estimerne for kandidater til sotatercept-behandling (se afsnit 2.3.3 om)

PAH-behandlingen hos patienter uden kardiopulmonale komorbiditeter er afhængig af risikostratificering, mens den hos patienter med kardiopulmonale komorbiditeter er mere individualiseret [2]. Ved diagnosetidspunkt indledes med 3-risiko-stratificering (lav, intermediær og høj risiko), mens der på baggrund af WHO FC, 6MWD og BNP/NT-proBNP foretages en 4-risiko-stratificering (lav [3-4 point], intermediær-lav [5-7 point], intermediær-høj [8-10] og høj [11-12 point]) ved opfølgende besøg (Tabel 1-1). Ved lav og intermediær risiko indledes behandlingen med PDE-5-I og ERA, og ved høj risiko med prostanoider parenteralt. Behandlingen ved follow-up fortsættes med PDE-5-I/ERA ved lav risiko status, mens ved intermediær-lav risiko suppleres med prostanoider eller skiftes fra PDE5I til sGC. Ved intermediær-høj eller høj risiko suppleres med i.v. eller s.c. prostanoider og/eller evaluering mhp. Lungetransplantation.



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

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

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

Tabel 1-1. Tildeling af point, som anvendes i 4-risiko-stratificering^a

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

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



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Virksomheden har ikke udført en systematisk litteratursøgning, da sotatercept er et nyt lægemiddel, der i begrænset omfang indgår i anden litteratur. Ansøgningen er baseret på et *head-to-head* studie med en relevant komparator (placebo). Dette er i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. En systematisk litteratursøgning havde dog muligvis kunnet være anvendelige i sammenligningerne med prostanoider (som også er relevante komparatorer).



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator baseret på studierne i Tabel 2-1.

Tabel 2-1. Kliniske studier inkluderet i denne rapport

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
STELLAR [NCT04576988]	Voksne patienter med PAH i WHO-FC II - III	Sotatercept	Placebo	Primært: 6-minutters gangdistance (uge 24) Sekundære (uge 24): <i>Multi Component Improvement (MCI)</i> , lungekarmodstand, NT-proBNP, WHO FC, lav <i>French Risk Score</i> , tid indtil første kliniske forværring eller død ^a (TTCW) fra baseline til data cut-off ved 70 uger og livskvalitet via PAH-SYMPACT score og EQ-5D-5L	Transitionssandsynligheder i Markov modellen er baseret på effektmålene 6MWD, NT-proBN og WHO FC fra STELLAR Livskvalitetsdata baseret på EQ-5D-5L
SOTERIA [NCT04796337]	Voksne patienter med PAH	Sotatercept	Ingen	Primære endepunkter: Uønskede hændelser, antidrug-antistoffer, blod- og urinprøver, kropsvægt, blodtryk og elektrokardiogram	Nej
GRIPHON [NCT01106014]	Voksne patienter med PAH (98% i WHO-FC II - III)	Selexipag	Placebo	Primært: Tid indtil første kliniske forværring eller død	Nej
TRITON [NCT02558231]	Voksne behandlings-naive patienter nydiagnosticeret med PAH	Selexipag (og macitentan og tadalafil)	Placebo (og macitentan og tadalafil)	Primært: Lungekar-modstand Sekundære: 6-minutters gangdistance, klinisk forværring, NT-proBNP	Nej

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

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

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



2.2.1 STELLAR

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

2.2.2 SOTERIA

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

2.2.3 GRIPHON

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

2.2.4 TRITON

TRITON [5] var et fase-3, multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebokontrolleret studie af 3-stofsbehandling (macitentan, tadalafil og selexipag) sammenlignet med 2-stofsbehandling (macitentan, tadalafil og placebo) hos voksne patienter med ny-diagnosticeret pulmonal arteriel hypertension (PAH). Studiets primære effektmål var ændring i pulmonal vaskulær resistens (PVR) efter 26 uger, men opfølgingsperioden varede op til 3,1 år. 291 patienter blev screenet, og 247 patienter blev randomiseret. I armen med 3-stofsbehandling gennemførte 93 % de første 26 uger, og i armen med 2-stofsbehandling gennemførte 94 % de første 26 uger.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med PAH i WHO-FC II-III	Populationen svarer til forventet dansk klinisk praksis	Voksne patienter med PAH i WHO-FC II-III
Intervention	Sotatercept, subkutant 0,3 mg/kg i første dosering og herefter 0,7 mg/kg hver tredje uge	Interventionen svarer til forventet dansk klinisk praksis	Sotatercept, subkutant 0,3 mg/kg i første dosering og herefter 0,7 mg/kg hver tredje uge
Komparator	Placebo Selexipag I.v. eller s.c. epoprostenol eller i.v. eller s.c. treprostinil	Placebo vurderes at være den relevante komparator hos cirka 40 % af patienterne, mens prostanoid-behandling vil være den relevante komparator hos cirka 60 % af patienterne	Hovedanalyse 1: Placebo Hovedanalyse 2: Selexipag
Effektmål	Mortalitet, tid til klinisk forværring, gangfunktion (6MWD), funktionsniveau (WHO FC) og NT-proBNP	De relevante effektmål er anvendt	Risikostratificering pba. 6MWD, WHO FC og NT-proBNP

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

2.3.1 Population

Populationen i STELLAR og i ansøgningen er voksne patienter med PAH i WHO-FC II-III. Patienter med visse sub-typer af PAH kunne ikke inkluderes: Portal hypertension, schistosomiasis, HIV-infektion og veno-okklusiv sygdom. Patienterne skulle være i stabil baggrundsbehandling i mindst 90 dage forud for indrullering. Patientkarakteristika ses i Tabel 2-3 og baggrundsbehandling ses i Tabel 2-4.

Tabel 2-3. Baselinekarakteristika i STELLAR

	Sotatercept	Placebo
Alder, år	47,6 ± 14,1	48,3 ± 15,5
Kvinder, n (%)	129 (79,1 %)	127 (79,4 %)



	Sotatercept	Placebo
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 %)
Familiær PAH	35 (21,5 %)	24 (15,0 %)
Associeret med bindevævssygdom	29 (17,8 %)	19 (11,9 %)
Drug/toksin induceret	7 (4,3 %)	4 (2,5 %)
Associeret med CHD med korrigeret shunt	9 (5,5 %)	7 (4,4 %)
WHO FC II, n (%)	79 (48,5 %)	78 (48,8 %)
WHO FC III, n (%)	84 (51,5 %)	82 (51,3 %)
Hæmoglobin, g/dl	13,9 ± 1,7	13,7 ± 1,6
6MWD, m	398,5 ± 83,5	407,0 ± 78,2
NT-proBNP, pg/mL	1037,5 ± 2498,6	1207,8 ± 2694,4
Lungekarmodstand (PVR), dynes·sec·cm ⁻⁵	781,3 ± 398,5	745,8 ± 313,5
Cardiac output, L/min	4,9 ± 1,3	4,8 ± 1,2
Middel pulmonalt arterietryk (mPAP), mm Hg	53,0 ± 14,6	52,2 ± 13,0
Iskæmiske hjertesygdom	5 (3.1%)	12 (7.5%)
Diabetes mellitus	10 (6.1%)	10 (6.3%)
Hypertension	31 (19%)	29 (18.1%)
Svær overvægt	10 (6.1%)	15 (9.4%)

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



Tabel 2-4. Baggrundsbehandling i STELLAR

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

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

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet estimerer, at 60 % af sotarcepts anvendelse i Danmark vil være til patienter i 2-stofsbehandling, mens de resterende 40 % vil være til patienter i 3-stofsbehandling. Der er således en rimelig overensstemmelse mellem STELLAR og forventet danske klinisk praksis på dette punkt. STELLAR inkluderer cirka 15 % patienter, hvis PAH er associeret med bindevævssygdom, mens der er i en dansk PAH-kohorte fra 2015 var den tilsvarende andel 23 % [6]. Der lader til at være en overrepræsentation af familiær PAH i STELLAR ift. dansk klinisk praksis. Patienter i STELLAR synes også mere



syge af PAH end erfaringen fra dansk klinisk praksis (se 'Medicinrådets vurdering af modelstruktur', afsnit 3.2)

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

2.3.2 Intervention

Sotatercept subkutan 0,3 mg/kg i første dosering og herefter 0,7 mg/kg hver tredje uge. Vægtbaseret dosering blev beregnet ud fra en gennemsnitlig vægt på 70,1 kg, baseret på STELLAR studiedata ekskl. patienter fra USA, som vægtmæssigt adskiller sig fra de øvrige patienter.

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

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

Alle patienter i STELLAR fik desuden baggrundsbehandling, som beskrevet i Tabel 2-4.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

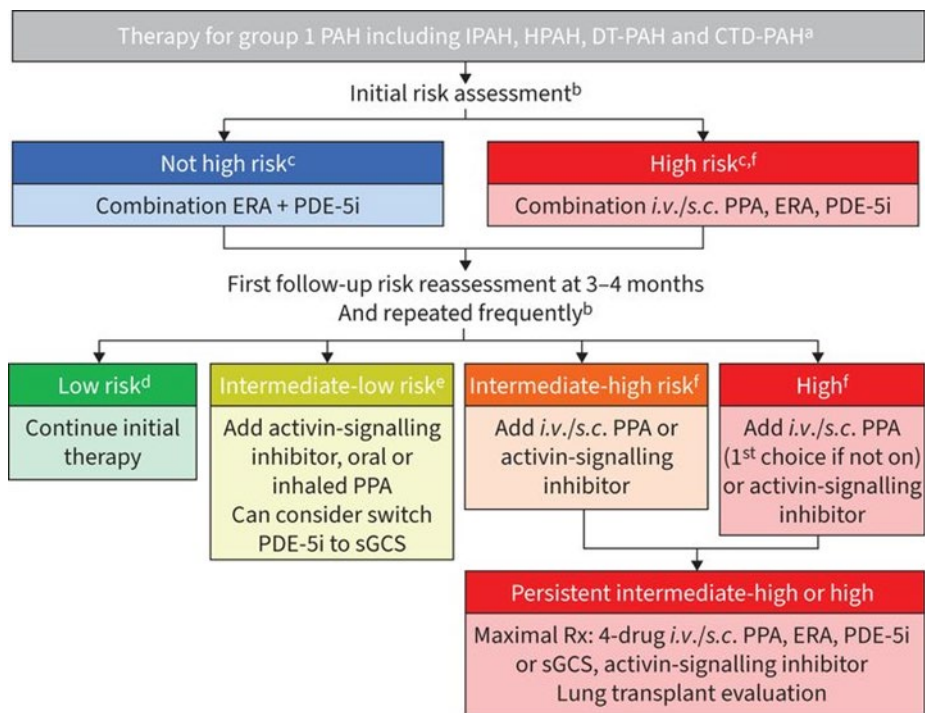
2.3.3 Komparator

Komparator i STELLAR er placebo. Komparatorerne i ansøgningen er placebo, oral prostanoid (selexipag) og parenteralt prostanoid (i.v. eller s.c. epoprostenol eller i.v. eller s.c. treprostinil). Der gives derudover baggrundsbehandling, som beskrevet i Tabel 2-4.

Medicinrådets vurdering af komparator

Placebo er den rette komparator for patienter, der er i 3-stofs-sbehandling (ca. 40 % i dansk klinisk praksis). Denne rapportes præsentation af analyser for placebo vs. sotatercept for effekt og sikkerhed er dog primært baseret på den fulde population (dvs. patienter i monobehandling, 2-stofs-behandling, 3-stofs-behandling), da resultaterne er ensartede mellem den fulde population og population i 3-stofs-baggrundsbehandling, og der samtidig er rapporteret flest detaljer for resultaterne i den fulde population.

For patienter i 2-stofs-behandling (ca. 60 % i dansk klinisk praksis) er prostanoid en mere relevant komparator end placebo. Dette fremgår også af en for nyligt foreslået behandlingsalgoritme, som ansøger har inkluderet i deres ansøgning, og som er publiceret i European Respiratory Journal (Figur 2-1) [7]. Ansøgers sammenligninger med prostanoid-behandling er forbundet med væsentlige usikkerheder.



Figur 2-1. Ny foreslået behandlingsalgoritme efter introduktionen af "activin signaling inhibitor" sotatercept [7].

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

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt STELLAR-data for forskel mellem sotatercept og placebo i gangfunktion (6MWD), risikoscorer (*Multi Component Improvement* og *French Risk Score*), lungekarmodstand, NT-proBNP, funktionsniveau (WHO FC), tiden indtil deltagerne oplever første kliniske forværring eller død fra baseline til data cut-off ved 70 uger, mortalitet (hazard ratio) og livskvalitet målt ved PAH-SYMPACT score og EQ-5D-5L (gennemgås under den sundhedsøkonomiske model).

I sammenligninger med selexipag har ansøger indsendt data for 6MWD, NT-proBNP og klinisk forværring. I sammenligninger parenteral prostanoid har ansøger indsendt data 6MWD og NT-proBNP

Medicinerådets vurdering af effektmål

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



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Placebo-sammenligning: Ansøgers resultater er baseret på STELLAR's intention-to-treat analyser undtagen for all-cause mortalitet (uddybes under 2.4.8). For kontinuerte effektmål er der estimeret Hodges-Lehman (HL) lokationsskift, som er medianen af alle parvise differencer mellem hver enkelt måling i sotatercept-arm versus placebo-arm. For kontinuerte effektmål blev manglende værdier i uge 24 på grund af død eller ikke-dødelig klinisk forværring tildelt henholdsvis værste observerede værdi eller en enhed bedre end den værste observerede værdi. Manglende værdier i uge 24 på grund af andre årsager end dødsfald eller ikke-dødelig klinisk forværring blev imputeret med en *missing-at-random*-antagelse via anvendelse af en *fully conditional specification regression model* justeret for baseline-måling (af outcome-variablen), målinger (af outcome-variablen) op til uge 24 og behandlingsgruppe. Sensitivitetsanalyser med andre analytiske tilgange er tilgængelig i supplement til STELLAR-publikationen [3].

Prostanoid-sammenligning: Ansøger har foretaget post hoc analyser af STELLAR, hvor sotatercept (N=36) sammenlignes med henholdsvis selexipag (N=26) og parenteral prostanoid (i.v. eller s.c. epoprostenol eller i.v. eller s.c. treprostinil, N=49). Patienterne, der er inkluderet i disse analyser, får desuden PDE5i og ERA. Ansøger har ikke præsenteret effektestimater for sammenligningerne mellem sotatercept og prostanoid-behandling, men i stedet ændringer (i 6MWD og NT-proBNP) indenfor hver gruppe. Derudover har de inkluderet beskrivende sammenligninger af STELLAR versus GRIPHON og TRITON.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

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

Analyserne af sotatercept versus prostanoid fra STELLAR er forbundet med høj risiko for overestimerede behandlingsgevinster af sotatercept af nedenstående grunde (se 2.4.5 NT-proBNP):

- Det er ikke 'traditionelle' subgruppe-analyser, idet der ikke er tale om én subgruppe på tværs af behandlingsarmene. Derimod har subgrupperne en væsentlig forskel ved baseline, idet patienter kan være i behandling med prostanoid ved indrullering i studiet, mens behandling med sotatercept først opstartes efter randomisering. Det betyder, at patienterne ved baseline får 3-stofsbehandling i prostanoidgruppen og 2-stofbehandling i sotaterceptgruppen. Patienter, hvor det er blevet vurderet at være nødvendigt med 3-stofsbehandling, må formodes at have en dårligere prognose end patienter, hvor vurderingen har været, at en 2-stofsbehandling er tilstrækkelig.
- Desuden følger det af analysetilgangen, at ændringer fra baseline (fx i 6MWD og NT-proBNP) i prostanoid-gruppen er målt efter længere tids behandling med prostanoid i forhold til behandling med sotatercept (opstart af prostanoid ligger tidligere end baseline i STELLAR). Sandsynligheden for yderligere forbedringer i fx 6MWD



mindskes måske efter, at den nye behandling har været i gang i en vis periode, hvilket kan give en kunstig fordel til sotatercept

Medicinrådet har efterspurgt en *matched adjusted indirect comparison* (MAIC), så sammenligningen mellem sotatercept og prostanoid også kunne baseres på de øvrige prostanoid-studier. Ansøger mener ikke, at det er muligt pga. forskelle mellem STELLAR og prostanoid-studierne. Den følgende gennemgang har primært lagt vægt på selexipag og ikke de øvrige prostanoider, da ansøger har vurderet, at der kun er tilstrækkeligt datagrundlag for selexipag til en sundhedsøkonomisk model. Dette er en væsentlig begrænsning, da selexipag formentligt er mindre effektiv end intravenøse prostanoider. Af de to studier, hvor selexipag er undersøgt, minder designet af GRIPHON mere om designet af STELLAR, end TRITON gør, og Medicinrådet vurderer, at sammenligningerne med GRIPHON skal veje tungest (der præsenteres dog resultater fra begge studier).

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Virksomheden har inkluderet nedenstående effektestimater i sin ansøgning (Tabel 2-5). Resultaterne i Tabel 2-5 og de følgende afsnit er for den fulde population i STELLAR, medmindre andet er angivet. Ansøger inkluderede også signifikante effektresultater for MCI og French Risk Score i sotaterceptps favør, som medicinrådet har valgt at udelade.

Tabel 2-5. Effektestimater for sotatercept vs. placebo

Effektmål	Tid	Sotatercept versus placebo ^a
Ændring fra baseline i 6MWD	24 uger	HL lokationsskift: 40,8 meter (95 % CI: 27,5 ; 54,1)
% af deltagerne der opnår forbedringer i WHO FC	24 uger	Sotatercept: 29,4 (95% CI, 22,6 ; 37,1) ^b Placebo: 13,8 (95% CI: 8,9 ; 20,2) ^b
Tid til klinisk forværring eller død	Op til 18 måneder	Hazard ratio: 0,16 (95 % CI, 0,08 ; 0,35)
Tid til død	96 uger for sotatercept og 46 uger for placebo	Hazard ratio: ■■■ eller ■■■ (95% CI: ■■■) ^c
Ændring fra baseline i NT-proBNP	24 uger	HL lokationsskift: -441,6 pg/mL (95% CI, -573,5 ; -309,6)
Ændring fra baseline i lungekarmodstand (PVR)	24 uger	HL lokationsskift: -234,6 dyn*sec*cm ⁻⁵ (95% CI, -288,4 ; - 180,8)



Livskvalitet: PAH-SYMPACT Physical Impact	24 uger	HL lokationsskift: -0,26 (95% CI, -0,49 ; -0,08)
Livskvalitet: PAH-SYMPACT Cardiopulmonary	24 uger	HL lokationsskift: -0,13 (95% CI, -0,26 ; -0,01)
Livskvalitet: PAH-SYMPACT Cognitive / Emotional	24 uger	HL lokationsskift: -0,16 (95% CI, -0,40; 0,08)

^a differencer og hazard ratio er udregnet som sotatercept sammenlignet med placebo. Ved HL lokationsskift er det baseret på medianen af alle parvise differencerne mellem hver enkelt måling i sotatercept-arm versus placebo-arm. Ændringer indenfor hver gruppe ses under gennemgangen af de enkelte effektmål.

^b Ansøger har kun rapporteret ændringer indenfor hver gruppe

^c Afhænger af hvilken metode, der anvendes (se afsnit 2.4.8)

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

Tabel 2-6. Ændringer i effektmål for sotatercept og selexipag

Effektmål	STELLAR ved uge 24 ^a
Ændring fra baseline i 6MWD	
Ændring fra baseline NT-proBNP	

^a Ansøger har kun rapporteret ændringer indenfor hver gruppe

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

Tabel 2-7. Effektestimater for selexipag versus placebo

Effektmål	GRIPHON ved uge 26	TRITON ved uge 26
Ændring fra baseline i 6MWD	Difference: 12 meter (95% CI: 1 ; 24)	Difference: -1,4 meter (-19,4; 16,5)
Ændring fra baseline NT-proBNP	Difference: -123 pg/ml (95% CI: -175 ; -78)	Ratio af geometriske gennemsnit: 1,03 (0,77 ; 1,37)
Kliniske hændelser relateret til progression og forværring af sygdom	Hazard ratio: 0,60 (0,46;0,78)	Hazard ratio: 0,59 (95% CI: 0,32; 1,09)
Lungekarmodstand	Ikke rapporteret	Ratio af geometriske gennemsnit: 0,96 (95% CI: 0,86 ; 1,07)



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

Tabel 2-8. Ændringer i 6MWD og NT-proBNP for sotatercept og parenteral prostanoid

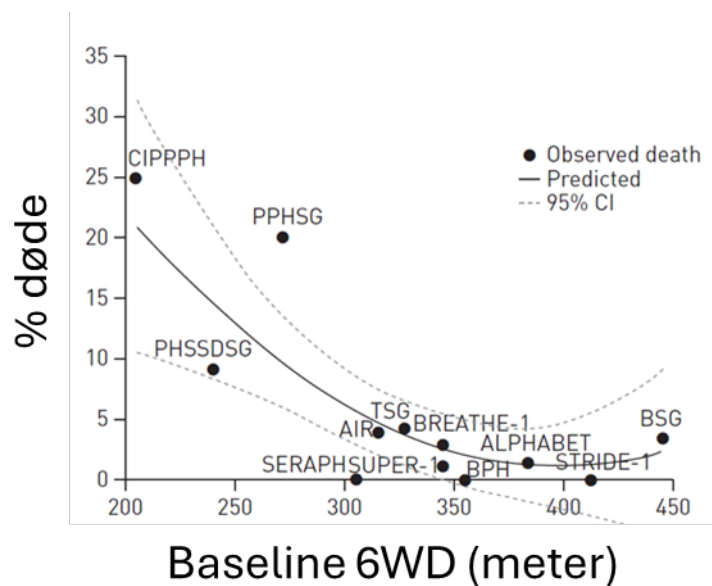
Effektmål	STELLAR ved uge 24 ^a
Ændring fra baseline i 6MWD	■
Ændring fra baseline i NT-proBNP	■

^a Ansøger har kun rapporteret ændringer indenfor hver gruppe

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

2.4.3 6MWD (6-minutters gangdistance) ved uge 24 (primært effektmål)

6MWD er antallet af meter, patienten kan gå på 6 minutter. Det er målt af klinisk personale. Der er en sammenhæng mellem 6MWD og mortalitet (Figur 2-2), men den prognostiske værdi af 6MWD er omdiskuteret, bl.a. pga. en potentiel *ceiling effect*. Den mindste klinisk relevante forskel er estimeret at være 33 meter hos patienter med PAH.

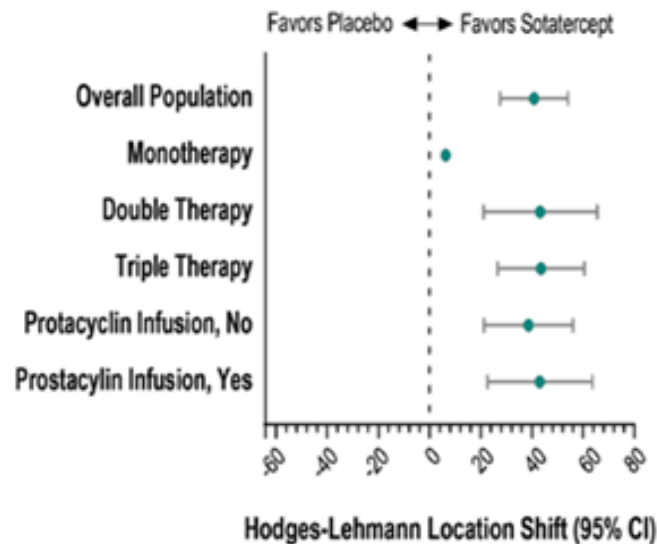


Figur 2-2. Sammenhængen mellem andelen, der døde i løbet af opfølgingsperiode, og 6-minuttersgangdistance (6MWD) ved baseline

Placebo-sammenligning: Ved baseline var den gennemsnitlige 6MWD 398,5 meter i sotatercept-armen og 407,0 meter i placebo-armen. Den observerede mediane forbedring 6MWD fra baseline til uge 24 var 34,4 meter (95% CI: 33,0; 35,5) for sotatercept-armen og 1,0 meter (95 % CI, -0,3; 3,5) i placebo-armen, og HL lokationsskiftet mellem de to grupper var 40,8 meter (95 % CI: 27,5; 50,2). Der ses ensartede resultater for den fulde population og subpopulationen med 3-stofs-baggrundsbehandling Figur 2-. Effekten synes dog større i funktionsklasse III (HL=61,7



meter, 95% CI: 40,9 ; 82,6) end i funktionsklasse II (HL=21,7, 95% CI: 6,6 ; 36,7). Andelen med manglende målinger var 8,3 % i placebo-armen og 3,7 % i sotatercept-armen.



Figur 2-3. Hodges-Lehmann lokationskift for 6MWD (6-minutters gangdistance) i sub-populationer defineret ved baseline baggrundsbehandling

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

Selexipag-sammenligning:

Analysen fra STELLAR viste en forbedring i 6MWD på [redacted] meter i sotatercept-gruppen og [redacted] meter i selexipag-gruppen.

I GRIPHON var ændringen i 6MWD 12 meter bedre i selexipag-gruppen end i placebo-gruppen. I TRITON var der ingen forskel mellem selexipag-gruppen og placebo-gruppen (difference: -1,4, 95% CI: -19,4 ; 16,5)

Sammenligning med parenteral prostanoid:

Analysen fra STELLAR viste en forbedring i 6MWD på [redacted] meter i sotatercept-gruppen og [redacted] meter i prostanoid-gruppen.

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

Medicinerådets vurdering af 6MWD ved uge 24

Medicinerådet vurderer, at sotatercept (i tillæg til baggrundsbehandling) forbedrer 6MWD hos patienter med PAH sammenlignet med placebo (i tillæg til baggrundsbehandling). Resultaterne indikerer, at sotatercept synes mere effektiv end selexipag men der er usikkerhed, om størrelsesordenen af effektforskellen.



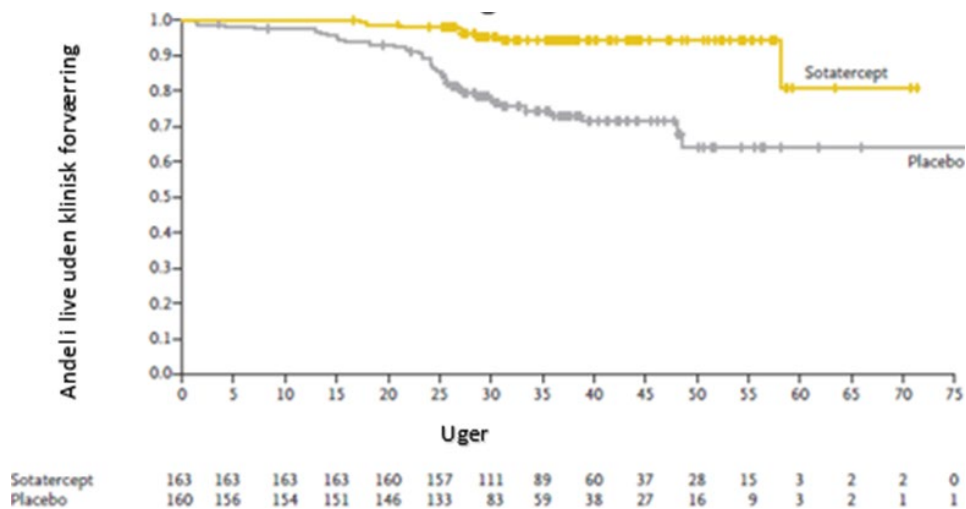
2.4.4 Tid til klinisk forværring eller død

I STELLAR er effektmålet "tiden til klinisk forværring eller død" (TTCW) et komposit mål defineret ved tid til den første af følgende begivenheder:

- Forværring af PAH: forværring i 6-minutters-gangdistance på mindst 15 % eller forværring af WHO FC
- PAH-relateret hospitalisering på mindst 24 timer
- Behov for lunge- eller hjertetransplantation eller atrial septostomi
- Kritisk behov for eskalering af behandling eller $\geq 10\%$ opjustering af dosis for prostacyclin
- Død

Placebo-sammenligning:

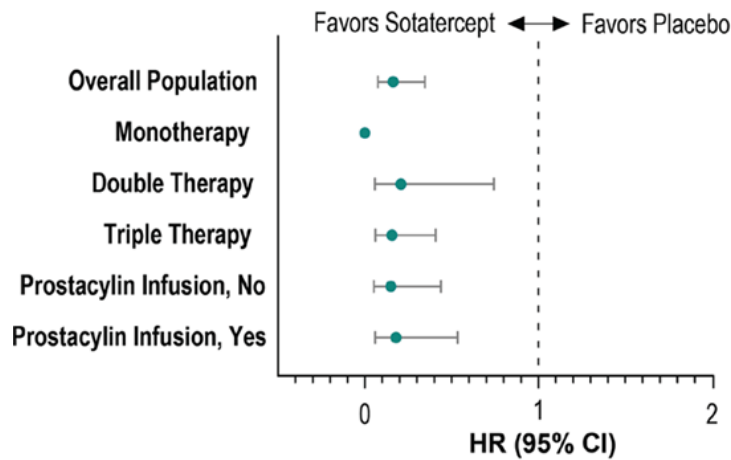
Sotatercept mindskede risikoen for TTCW (Figur 2-), og hazardratioen var 0,16 (95% CI: 0,08 ; 0,35). I begge arme blev hovedparten af TTCW udgjort af forværring af PAH og kritisk behov for eskalering af behandling eller $\geq 10\%$ opjustering af dosis for prostacyclin (Tabel 2-9). Der ses ensartede resultater for den fulde population og subpopulationen med 3-stofs-baggrundsbehandling (Figur 2-).



Figur 2-4. Tid til klinisk forværring eller død

Tabel 2-9. Andel med klinisk forværring eller død

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



Figur 2-5. Hazardratio (HR) for klinisk forværring eller død i sub-populationer defineret ved baseline baggrundsbehandling*

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

Selexipag:

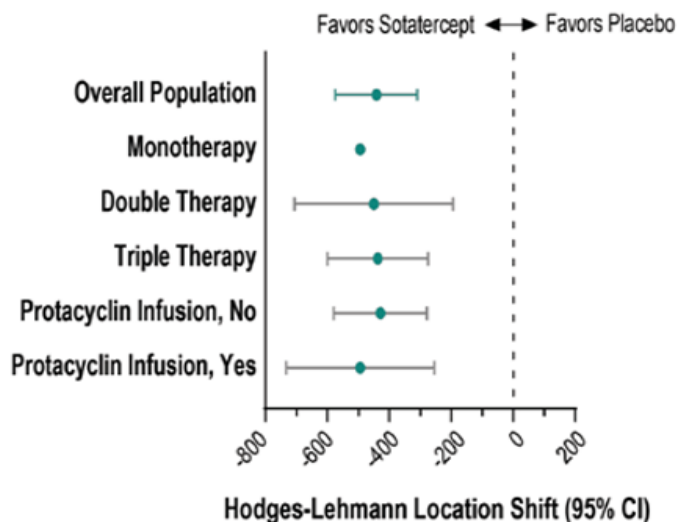
I GRIPHON og TRITON mindskede selexipag raten af klinisk forværring sammenlignet med placebo: Hazard-ratio på 0,60 (95 % CI: 0,46 til 0,78) i GRIPHON og 0,59 (95 % CI: 0,32 – 1,09) i TRITON.

Medicinerådets vurdering af tid til klinisk forværring eller død

Sammenlignet med placebo tyder resultaterne på, at sotatercept kan øge tiden til klinisk forværring hos patienter med PAH. Estimerne kan dog være påvirket af afblinding, idet flere af bivirkningerne (forøget hæmoglobin, telangiectasi (karsprængninger) og næseblødning) kan afsløre sotatercept-behandlingen for det kliniske personale og evt. patienter. Afblinding forventes typisk at resultere i overestimerede behandlingsgevinster [8]. Der synes også at være en gavnlig effekt af selexipag.

2.4.5 NT-proBNP

Ved baseline var den gennemsnitlige NT-proBNP 1207,8 i placeboarmen og 1037,5 i sotatercept-armen. I placebo-armen steg den mediane NT-proBNP fra baseline til uge 24 med 58,6 pg/ml, mens der var et fald på 230,3 i sotatercept-armen. HL-lokationsskiftet var på -441,6 (95 % CI: -573,5 ; -309,6). Der ses ensartede resultater for den fulde population og subpopulationen med 3-stofs-baggrundsbehandling (Figur 2-). Andelen med manglende måling var 15,0 % i placebo-armen og 9,2 % i sotatercept-armen



Figur 2-6. Hodges-Lehmann lokationsskift for NT-proBNP i sub-populationer defineret ved baseline baggrundsbehandling*

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

Selexipag-sammenligninger:

Analysen fra STELLAR viste, at NT-proBNP i gennemsnit faldt med [redacted] i sotatercept-gruppen, mens den steg med [redacted] i selexipag-gruppen.

I GRIPHON mindskedes medianen med 34,5 i selexipaggruppen, mens den blev forøget med 18,0 i placebogruppen, og der var en gavnlige effekt af selexipag på NT-proBNP (-123 pg/ml, 95% CI: -175 ; -78). I TRITON var der ingen forskel mellem selexipag-gruppen og placebo-gruppen (ratio af geometriske gennemsnit: 1,03 (95% CI: 0,77 ; 1,37)).

Sammenligninger med parental prostanoid:

Analysen fra STELLAR viste, at den gennemsnitlige NT-proBNP faldt med 500 pg/mL i sotatercept-gruppen, mens den steg med 154 pg/mL i prostanoid-gruppen.

Medicinrådets vurdering af NT-proBNP

Medicinrådet vurderer, sotatercept reducerer NT-proBNP hos patienter med PAH sammenlignet med placebo, og sotatercept synes også bedre end selexipag. Det er dog værd at bemærke uoverensstemmelsen mellem ændringen i selexipaggruppen i STELLAR og selexipaggruppen i GRIPHON, hvilket kan skyldes begrænsningerne beskrevet under 'Medicinrådets vurdering af analysemetode' (2.4.1). Forøgelsen af den gennemsnitlige NT-proBNP i selexipaggruppen på 231 pg/mL sammenholdt med stort set ingen ændring i den totale placebo-gruppe kan illustrere den dårlige prognose for patienter i 3-stofsbehandling ved baseline og den problematiske validitet af disse analyser. GRIPHON er formentlig bedre egnet til at vise ændringen af NT-proBNP ved selexipag-behandling end analysen fra STELLAR.



2.4.6 Forbedring i WHO FC

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

Ansøger har ikke rapporteret resultater for dette effektmål i subpopulationer defineret ved baggrundsbehandling.

Selexipag:

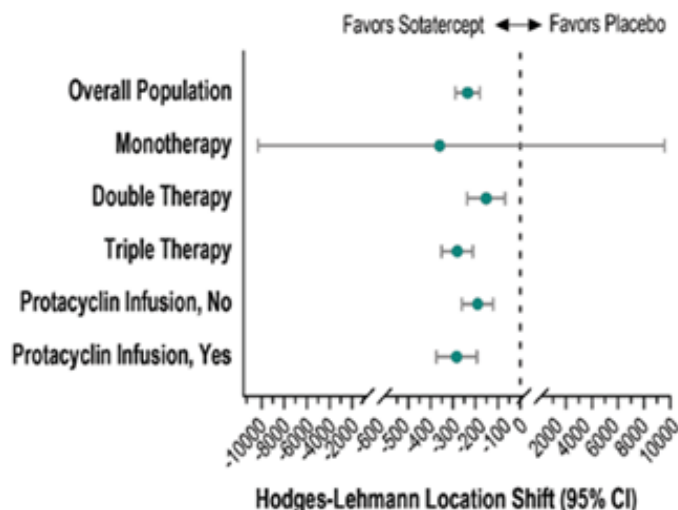
Der er ikke rapporteret analyser af sotatercept versus selexipag fra STELLAR for WHO FC. Odds-ratioen for fravær af forværring i WHO FC var på 1,16 (95% CI: 0,81 ; 1,66) i GRIPHON og 3,2 (95% CI: 0,3 ; 31,8) for selexipag sammenlignet med placebo.

Medicinerådets vurdering af WHO FC

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

2.4.7 Lungekarmodstand (PVR)

Ved baseline var den gennemsnitlige PVR 781,3 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ i sotatercept-armen og 745,8 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ i placebo-armen. Fra baseline til uge 24 steg den mediane PVR med 32,8 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ i placebo-armen, mens PVR faldt med 165,1 $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ i sotatercept-armen, og HL-lokationsskiftet var -234,6 (95% CI: -288,4 ; -180,8). Andelen med manglende måling var 11,9% i placebo-armen og 5,5% i sotatercept-armen.



Figur 2-7. Hodges-Lehmann lokationsskift for NT-proBNP i sub-populationer defineret ved baseline baggrundsbehandling

Selexipag:



I TRITON var der ingen effekt af selexipag sammenlignet med placebo på PVR (ratio af geometriske gennemsnit: 0,96, 95% CI: 0,86 ; 1,07). Der er ikke rapporteret resultater for PVR i GRIPHON.

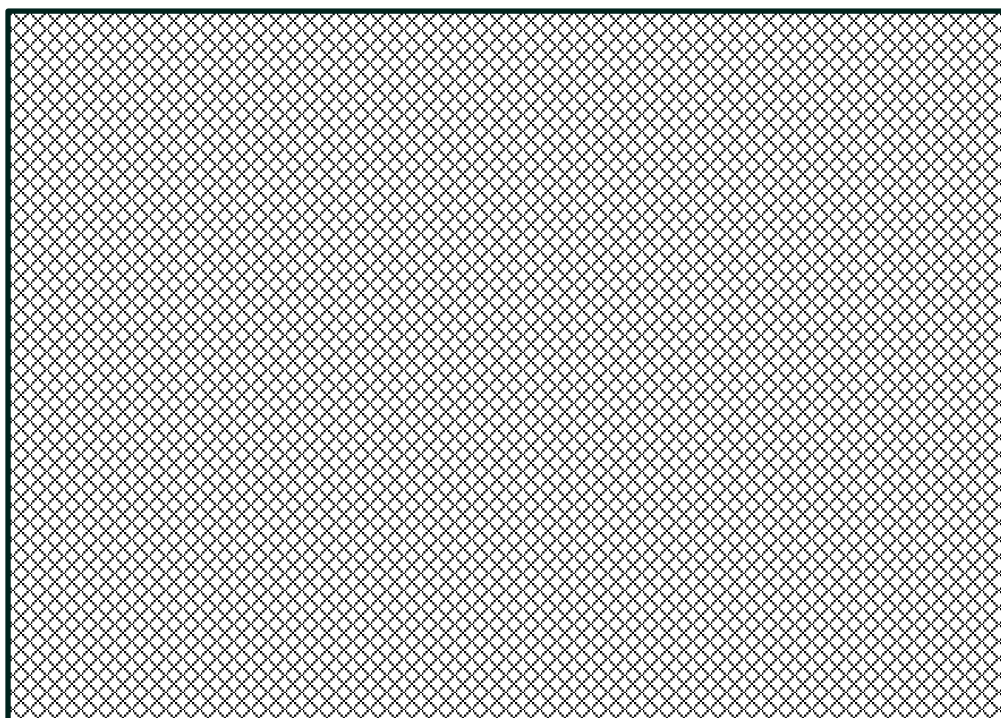
Uspecificeret prostanoid-behandling: I Cochrane-reviewet var der en gavnlige effekt (difference) på 2,81 Wood units, svarende til 224,8 dyn*sec*cm⁻⁵, 95% CI: -3,80 ; - 1,82) for generel prostanoid-behandling sammenlignet med placebo.

Medicinrådets vurdering af PVR

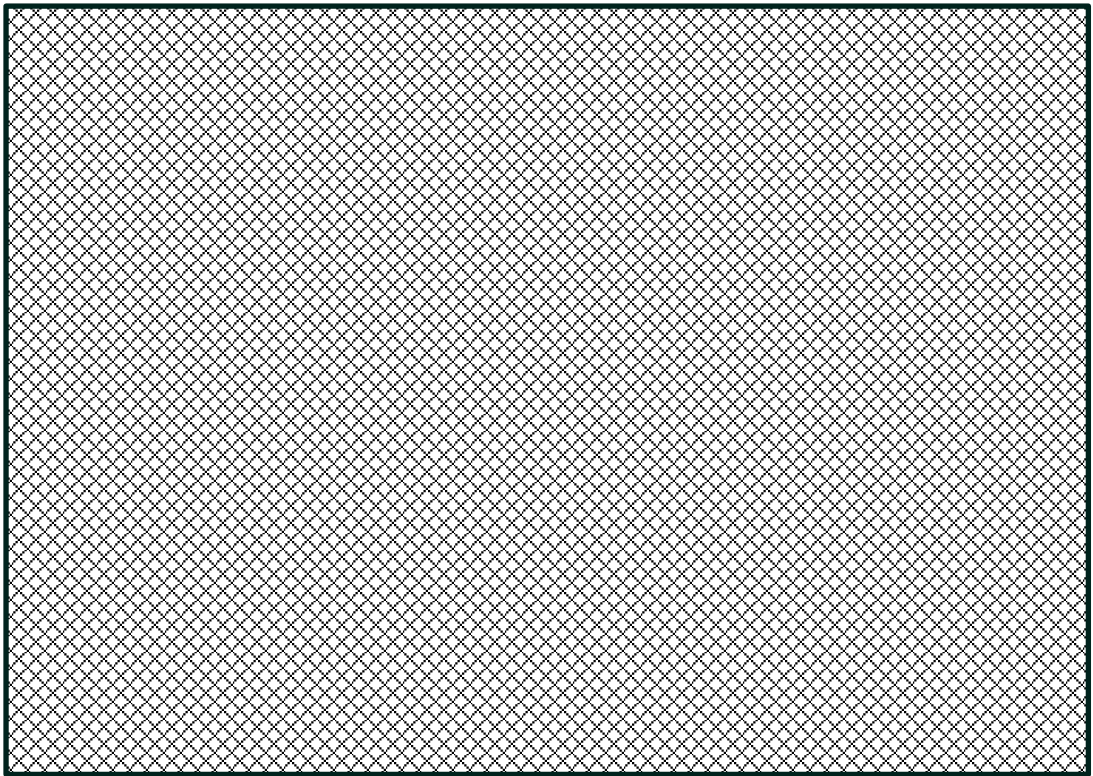
Sotatercept kan mindske PVR hos patienter med PAH sammenlignet med placebo, hvorimod der er ikke vist en effekt af selexipag på PVR sammenlignet med placebo.

2.4.8 Mortalitet

Der var [redacted] dødsfald i sotatercept-armen ([redacted] person-ugers opfølgning) og [redacted] dødsfald i placebo-armen ([redacted] person-ugers opfølgning afhængig af censureringsvalg) i kombineret data fra STELLAR og SOTERIA. Der blev anvendt en *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT) model, hvor der blev justeret for overkrydsning til sotatercept-behandling i placebogruppen i SOTERIA. I RPSFT-modellen uden re-censurering blev der estimeret en hazard ratio på [redacted] 95 % CI [redacted]), mens der i RPSFT-modellen med re-censurering blev estimeret en hazard ratio på [redacted] (95% CI: [redacted]). Kaplan-Meier kurver ses i Figur [redacted] og Figur [redacted].



Figur 2-8. Kaplan Meier plot: Placebo (RPSFT adjusted) uden re-censurering



Figur 2-9. Kaplan Meier plot: Placebo (RPSFT adjusted) med re-censorering

Prostanoider:

Cochrane-reviewet fra 2019 rapporterede en odds-ratio for mortalitet på 0,29 (95% CI: 0,12 ; 0,69) for intravenøse prostanoider og 0,82 (95% CI: 0,48 ; 1,40) for ikke-intravenøse prostanoider. I GRIPHON-studiet var hazardratioen for selexipag versus placebo på 0,97 (95% CI: 0,74 ; 1,28).

Medicinrådets vurdering af mortalitet

Sotatercept kan formentlig mindske mortaliteten hos patienter med PAH sammenlignet med placebo. Det er dog uklart, hvor stor denne overlevelsesgevinst er.

2.4.9 Livskvalitet: PAH-SYMPACT Physical Impact

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

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



Medicinerådets vurdering af PAH-SYMPACT Physical Impact

Sammenlignet med placebo er der måske en lille effekt af sotatercept på *PAH-SYMPACT Physical Impact*, men risikoen for afblinding og den høje andel af manglende besvarelser giver risiko for bias i de rapporterede estimater.

2.4.10 Livskvalitet: PAH-SYMPACT Cardiopulmonal Symptoms

Fra baseline til uge 24 var der en ændring i medianscoren for *PAH-SYMPACT Cardiopulmonal Symptoms* på -0,01 i placebo-armen og på -0,12 i sotatercept-armen, og HL-lokationsskiftet var på -0,13 (95% CI: -0,26 ; -0,01). Andelen med manglende besvarelse var 41,9 % i placebo-armen og 41,1 % i sotatercept-armen

Medicinerådets vurdering af PAH-SYMPACT Cardiopulmonal Symptoms

Sammenlignet med placebo er der måske en lille effekt af sotatercept på *PAH-SYMPACT Cardiopulmonal Symptoms*, men risikoen for afblinding og den høje andel af missing giver risiko for bias i de rapporterede estimater.

2.4.11 Livskvalitet: PAH-SYMPACT Cognitiv/Emotional Impact

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

Medicinerådets vurdering af PAH-SYMPACT Cognitiv/Emotional Impact

Sammenlignet med placebo kunne der ikke dokumenteres en effekt af sotatercept på *PAH-SYMPACT Cognitiv/Emotional Impact*, men risikoen for afblinding og den høje andel af missing giver risiko for bias i de rapporterede estimater.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sotatercept:

De hyppigst forekommende uønskede hændelser af speciel interesse var blødninger (primært ikke-alvorlige næseblødninger eller blødning fra tandkød), telangiectasi, trombocytopeni, øget hæmoglobin og øget blodtryk. Disse uønskede hændelser og svimmelhed forekom oftere i sotatercept-armen end i placebo-armen. Hverken trombocytopeni eller øget hæmoglobin ledte til behandlingsophør. I STELLAR forekom alvorlige uønskede hændelser hos 22,5 % i placebo-armen og 14,1 % i sotatercept-armen. I STELLAR var der flere alvorlige blødninger i sotatercept-armen (4,3 %) end i placebo-armen (1,3 %), og én af de alvorlige blødninger i sotatercept-armen var fatal (hjerneblødning). Få patienter fik dosis-reduktion eller ophørte med behandlingen. Den længerevarende sikkerhedsprofil er i overensstemmelse med observationerne i STELLAR. Dosisjusteringer som følge af stigning i hæmoglobin eller fald i trombocytal kan være nødvendige.

Prostanoider:



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

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

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

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

- Der er rapporteret en signifikant overlevelsesgevinst af sotatercept sammenlignet med placebo, men brede konfidensintervaller giver usikkerhed om, hvor stor denne gevinst er.
- En del af effektmålene er baseret på kun 24 ugers opfølgning.
- Risiko for afblinding kan have resulteret i overestimering af effektestimater, fx for funktionsklasse, som indgår i den sundhedsøkonomiske models 4-risiko-stratificeringer. Det forventes dog ikke at have stor betydning for resultaterne.
- Eventuelle gevinster i livskvalitet er usikre.
- De tilgængelige analyser indikerer bedre effekt af sotatercept end selexipag, men det usikre datagrundlag betyder, at størrelsesordenen af effektforskellen er uklar. Sammenligningen af sotatercept med selexipag baseret på STELLAR-data overestimerer formentlig gevinsten ved sotatercept. Den sundhedsøkonomiske model af sotatercept versus selexipag anvender disse estimater.
- Det er uklart, om der er effektforskelle mellem i.v. eller s.c. prostanoid-behandling og sotatercept.
- Samlet set er det tilgængelige datagrundlag betydeligt bedre egnet til at belyse effektforskelle (og omkostningseffektivitet) mellem sotatercept og placebo end mellem sotatercept og prostanoid-behandling.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

De sundhedsøkonomiske analyser estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved sotatercept som tillægsbehandling til voksne patienter i WHO FC II eller III, i henholdsvis 3- og 2-stofsbehandling, sammenlignet med henholdsvis 3-stofsbehandling alene og selexipag i tillæg til 2-stofsbehandling.

Analyserne er primært baseret på data for patienter i WHO FC II og FC III fra STELLAR-studiet (data cut 6. december 2022), men der anvendes også data fra andre kilder, særligt COMPERA-registeret (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension), der er et internationalt register med data for over 12.000 PAH-patienter [9].

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet præsenterer to hovedanalyser:

- Hovedanalyse 1: Patienter i 3-stofsbehandling
- Hovedanalyse 2: Patienter i 2-stofsbehandling

Hovedanalyse 1 (patienter i 3-stofsbehandling)

Jf. afsnit 2.3.3 er placebo den rette komparator som tillæg for patienter i 3-stofsbehandling, hvilket vil sige, at sotatercept i tillæg til 3-stofsbehandling reelt sammenlignes med 3-stofsbehandling. Ansøger baserer dog deres analyse på den fulde population (det vil sige patienter i både monobehandling, 2-stofsbehandling og i 3-stofsbehandling), da resultaterne for den fulde population stort set er tilsvarende populationen i 3-stofsbehandling, og der samtidig er rapporteret flest detaljer for resultaterne i den fulde population.

Hovedanalyse 2 (patienter i 2-stofsbehandling, sammenligning med selexipag)

For patienter i 2-stofsbehandling vurderer Medicinrådet, at tillægsbehandling med prostanoid er en mere relevant komparator end placebo, jf. en nyligt foreslået behandlingsalgoritme publiceret i European Respiratory Journal (Figur 2-1). Medicinrådet har derfor efterspurgt en sundhedsøkonomisk analyse, hvor sotatercept sammenlignes med henholdsvis selexipag og parenteral prostanoid. Ansøger har eftersendt en sundhedsøkonomisk analyse af sotatercept sammenlignet med selexipag. Medicinrådet vurderer, at valget af selexipag som komparator er en væsentlig begrænsning, da denne synes mindre effektiv end intravenøse prostanoider, se afsnit 2.4. Derudover er ca. 40 af patienterne i dag i behandling med intravenøse prostanoider, mens kun cirka 20 patienter er i selexipagbehandling. Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse hvor sotatercept sammenlignes med selexipag bygger på data fra STELLAR-studiet, hvor der foretages en beskrivende analyse af patienter, der ved baseline var i behandling med 3-stofsbehandling inkluderende selexipag sammenlignet med patienter, der ved baseline var i 2-stofsbehandling og blev opstartet behandling med sotatercept. Denne analyse af sotatercept versus selexipag er forbundet med høj risiko for bias, som kan have



resulteret i overestimerede behandlingsgevinster i sotatercepts favør. Dette skyldes, at de 2-stofsbehandlede patienter ved baseline (sotatercept-gruppen) formentlig er mindre syge end de 3-stofsbehandlede patienter (selexipag-gruppen), jf. Afsnit 2.4. Medicinrådet har efterspurgt en analyse, der også inkluderer intravenøse prostanoider som komparator samt en MAIC, men det har ansøger ikke indsendt.

Medicinrådet vurderer samlet, at selexipag ikke er et optimalt valg som komparator for sammenligning af sotatercept og prostanoider, som tillægsbehandling til 2-stofsbehandlede patienter. Da Medicinrådet ikke har en sundhedsøkonomisk model, hvori effekt for andre prostanoider indgår, er det ikke muligt at belyse den usikkerhed valget af selexipag som komparator medfører yderligere. Det kan dog konkluderes, at den overestimerede effektforskel, som udfordringerne vedrørende sygdomsbyrde i patientpopulationerne og valget af prostanoid medfører, vil give en underestimeret ICER. Medicinrådet anser derfor kun hovedanalyse 2 som relevant for sammenligning af sotatercept og selexipag, og ikke sotatercept og prostanoider generelt.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger benytter en tidshorizont på 40 år i begge hovedanalyser for at afspejle en livstidshorizont, da de relevante patienter fra STELLAR-studiet havde en gennemsnitsalder på 47,9 år ved diagnosetidspunktet. Derudover antager ansøger, at 81 % af patienterne er kvinder. Ansøger diskonterer omkostninger og effekter (QALYs) med 3,5 %.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet følger ansøgers tilgang til analyseperspektiv.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en Markov model med nedenstående seks helbredsstadier, som er defineret med udgangspunkt i 4-risikostratificering for PAH, jf. ERS/ERC guidelines [10], samt stadierne "død" og "post lunge-/hjertetransplantation". Stratificeringstilgangen benyttes til at klassificere patienterne i de fire risikostrata pba. PHA-prognostiske indikatorer som WHO FC, 6MWD og NT-proBNP.

Helbredsstadier:

- Lav risiko
- Intermediær-lav risiko
- Intermediær-høj risiko
- Høj risiko
- Post lunge-/hjertetransplantation
- Død



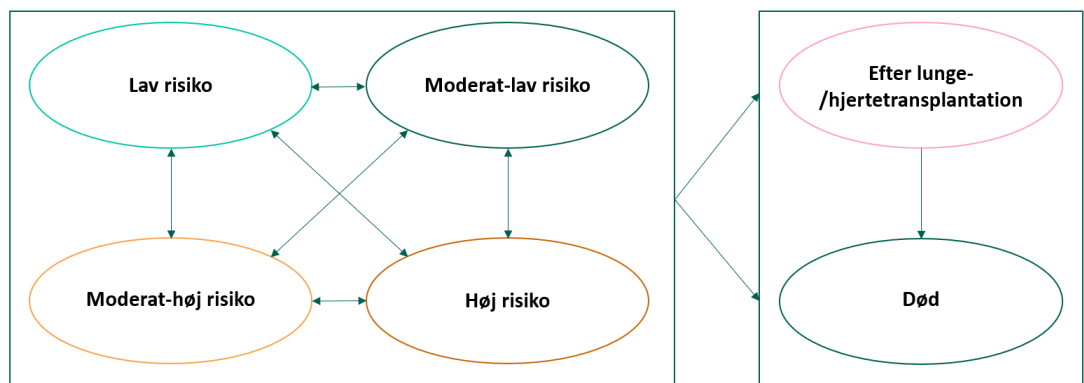
Ved modellens start befinder alle patienterne sig i et af de fire risikostrata baseret på den anslåede patientfordeling i Danmark ifølge de klinikere, som ansøger har adspurgt. I hver modelcyklus kan patienterne enten forblive i deres nuværende helbredsstilstand eller overgå til en af de andre risikostrata, til post lunge-/hjertetransplantation eller død (se Figur 3-1). Det er kun patienter som er klassificeret i moderat-høj og høj risiko, der er berettiget til en lunge-/hjertetransplantation. For patienter i helbredsstadiet post lunge-/hjertetransplantation er det kun muligt enten at forblive i dette helbredsstadium eller at overgå til det absorberende helbredsstadium død.

Overgangene mellem helbredsstadier baseres på transitionssandsynligheder. Ansøger anvender specifikke dødelighedsrater for hvert helbredsstadium og antager dermed, at dødeligheden i hver behandlingsarm afhænger af helbredsstadium og dermed kun indirekte af behandlingen.

Ansøger har valgt at anvende differentierede modelcykluser i overensstemmelse med besøgsplanen i STELLAR-studiet på følgende måde:

- Første cyklus: tre uger (baseline til første besøg i STELLAR-studiet)
- Anden cyklus: ni uger (fra første besøg til andet besøg)
- Tredje og efterfølgende cykluser: 12 uger (fra andet besøg til tredje besøg)

Der benyttes *half cycle correction (HCC)*.



Figur 3-1. Modelstruktur

Medicinrådets vurdering af modelstruktur

Medicinrådet er enig i ansøgers overordnede tilgang til modelstruktur. Medicinrådet ændrer dog fordelingen af patienterne på tværs af helbredsstadier ved modellens start, jf. Tabel 3-1, da Medicinrådet vurderer, at der ikke vil blive opstartet patienter med sotatercept i "lav risiko". Derudover vurderer Medicinrådet, at der vil være flest patienter i "høj risiko"-helbredsstadiet og dernæst i "intermediær-høj"-helbredsstadiet, der vil blive opstartet i behandling med sotatercept. Det er usikkert hvorledes fordelingen vil være i hver af de to patientgrupper på tværs af hovedanalyserne, hvorfor Medicinrådet udfører følsomhedsanalyser, hvori patienterne der opstartes i "intermediær-lav" i hovedanalyserne i stedet fordeles mellem "intermediær-høj" og "høj risiko", se afsnit 3.6.2.



Tabel 3-1. Patientfordeling i helbredsstadier ved modellens start

Helbredsstadie	Ansøger	Medicinrådet
Lav risiko	30 %	0 %
Intermediær-lav risiko	30 %	20 %
Intermediær-høj risiko	30 %	35 %
Høj risiko	10 %	45 %
Efter transplantation	0 %	0 %
Død	0 %	0 %

3.2.1 Ekstrapolering af overlevelsedata

Ansøger ekstrapolerer Kaplan-Meier (KM) overlevelseskurver for PAH-patienter uden komorbiditeter fra Rosenkranz et al. 2023 [11] til at informere den sundhedsøkonomiske model med langsigtede stadiespecifikke dødelighedssandsynligheder, se bilag 8. Rosenkranz et al. 2023 er baseret på data fra COMPERA-registeret, som er et af de største PAH multicenter registre i verden. Ansøger angiver, at anvendelsen af KM-kurverne er baseret på kliniske eksperterers vurdering af, at disse er sammenlignelige med STELLAR-populationen. Ansøger benytter Gompertz som ekstrapoleringsfunktion pba. kliniske ekspertudtalelser, visuel vurdering samt statistisk goodness of fit baseret på AIC og BIC. Ansøger antager pba. forskellige tests, at der er proportional hazards (PH) mellem risikostratificeringerne, hvor lav risiko blev anvendt som referencerisikostratum.

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

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede overlevelsedata

Ekstrapoleringen af overlevelsedata er usikker og har en væsentlig indvirkning på den estimerede QALY-gevinst. Det udmønter sig dog ikke som en afgørende forskel i ICER'en, da omkostningerne i høj grad følger QALY-gevinsten, således at en højere QALY-gevinst medfører større behandlingsomkostninger, da patienterne overlever længere og derfor også vil være i behandling længere og omvendt.

Samtidig vurderer Medicinrådet, at sygdomsbyrden for patienter uden komorbiditeter i COMPERA-registret er sammenlignelig, med sygdomsbyrden for relevante patienter fra STELLAR-studiet. Derfor anvender Medicinrådet ansøgers tilgang til ekstrapolering af overlevelse, og præsenterer ikke følsomhedsanalyser hvor valget af ekstrapoleringskurve ændres, da dette har minimal betydning for det samlede resultat af de sundhedsøkonomiske analyser.

Ansøger har også inkluderet muligheden for at ekstrapolere KM-kurver fra Boucly et al. (2022) [12]. Dog er antagelsen om PH delvist overtrådt for "intermediær-lav" og "intermediær-høj". For at belyse robustheden af analysens resultat foretager



Medicinrådet en følsomhedsanalyse med ekstrapolerede overlevelsedata fra Boucly et al.

3.2.2 Beregning af transitionssandsynligheder

Ansøger anvender data fra STELLAR-studiet til at estimere bevægelsen mellem de fire risikostrata på hhv. kort og lang sigt i hovedanalyse 1. Patienternes risikostatus blev vurderet tre gange ud fra ERS-guidelines i løbet af studiet:

- Fra baseline til uge tre
- Fra uge tre til uge 12
- Fra uge 12 til uge 24

Ansøger angiver, at de også anvender STELLAR-studiet til at estimere bevægelserne mellem de fire risikostrata for patienterne i behandling med selexipag i hovedanalyse 2, grundet mangel på et randomiseret kontrolleret studie for selexipag opgjort på risikostrata. For begge hovedanalyser antager ansøger, grundet mangel på placebo-kontrollerede data efter uge 24, at effekten målt fra uge 12-24 vil være konstant derefter.

Ansøger beregner transitionssandsynlighederne for selexipag ved at anvende den inverse relative risiko (RR) for sotatercept vs selexipag, og ganger denne på transitionssandsynlighederne for sotatercept-armen. Estimerer for RR blev udregnet ved at dividere risikoen for at være i behandling med sotatercept og opleve et respons (hhv. forværring eller forbedring) med risikoen for ikke at være i behandling (i behandling med selexipag) og have et respons (hhv. forværring eller forbedring).

Tabel 3-2. Relativ risiko for forværring eller forbedring af risikostratum i hovedanalyse 2

Behandling	Sotatercept		Selexipag		RR: sotatercept vs selexipag
	n	N	n	N	RR (95 % KI)
Risikostratum forværring	0	35	3	26	0,11 (0,01; 1,99)*
Risikostratum forbedring	15	35	5	26	2,23 (0,93; 5,35)

*Fordi der ikke var forværrede hændelser for patienter behandlet med sotatercept, blev en korrektion på 0,5 anvendt på alle n-værdier i RR-beregningen.

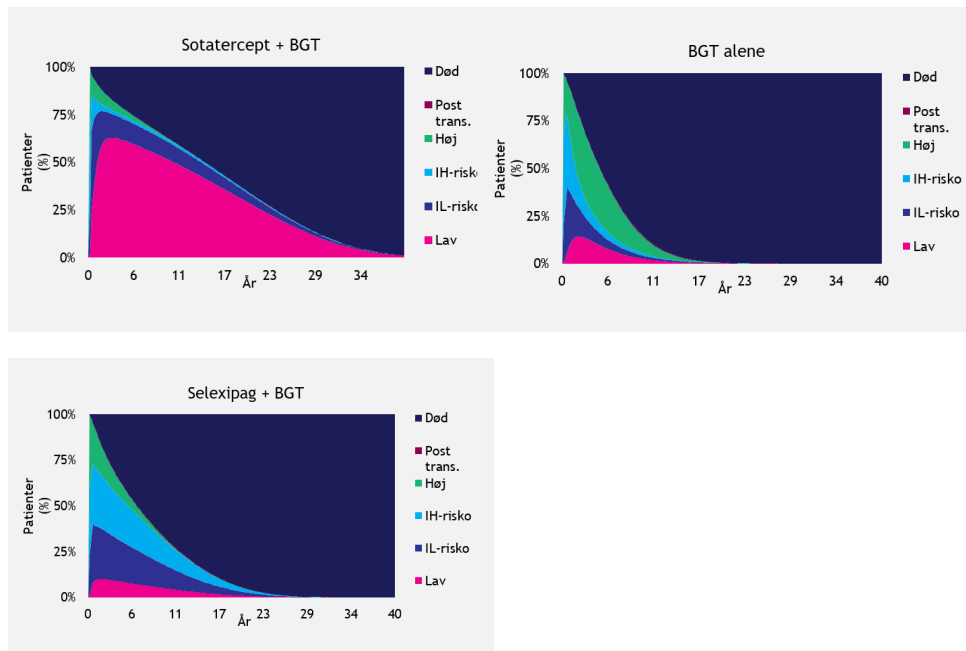
Sandsynligheden for lunge-/hjertertransplantation og post transplantationsdødelighed udleder ansøger fra upublicerede COMPERA-registerdata samt publiceret litteratur. Ansøger antager, at der er en 12-ugers risiko for hjerte-/lungetransplantation på 0,05 % for patienter i intermedier-høj-helbredsstadiet, 0,07 % for patienter i høj-risiko-helbredsstadiet og 0 % i de to resterende helbredsstadier. Disse antagelser er baseret på MERCK data on file fra COMPERA-registeret. Dertil antager ansøger, at der er en forhøjet risiko for at dø post transplantation på 2,8 %-point pr. 12-ugers cyklus. Denne antagelse



bygger på et studie af overlevelse blandt voksne med systemiske autoimmune reumatiske sygdomme og PAH efter lungetransplantation af Bernstein 2018 [13].

De anvendte transitionssandsynligheder for alle behandlingsarmene i begge hovedanalyser fremgår af Bilag 9.

Patienternes fordeling i hver hovedanalyse igennem modellens levetid fremgår af de nedenstående figurer.



Figur 3-2. Fordeling af patienter i modellens tidshorisont

Tabel 3-3. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne opgjort i år (ikke diskonteret)

Behandling	Sotatercept + 3-stofsbehandling	3-stofsbehandling	Selexipag
Behandlingsvarighed (år)	19,38	5,29	8,65
Lav risiko	15,27	0,88	1,21
Intermediær-lav	3,16	0,91	3,25
Intermediær-høj	0,57	0,83	3,39
Høj	0,38	2,65	0,79
Lunge-/hjertertransplantation	0,00	0,02	0,02



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

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder

Medicinrådet benytter ansøgers tilgang til at udlede transitionssandsynlighederne, men bemærker, at mortalitetsraten lunge-/hjertetransplantation i nyere data fra "United Network for Organ Sharing" databasen i USA viser en markant højere dødelighed. Det er ikke muligt at matche patientkarakteristika for patienterne inkluderet i databasen, og de som forventes at modtage behandling i dansk klinisk praksis, men det forventes, at de amerikanske data er mere retvisende, end ansøgers antagelse. Derfor benytter Medicinrådet en 12-ugers risiko for død på ca. 9,5 % efter transplantation i begge hovedanalyser [14]. Dertil vurderer Medicinrådet, at patienter over 60 år ikke vil få foretaget transplantation grundet for høj mortalitetsrisiko, hvorfor dette også inkorporeres i Medicinrådets hovedanalyser. Begge ændringer har dog mindre betydning for resultatet.

Medicinrådet bemærker, at ansøgers antagelse om konstant effekt efter uge 24, ved fremskrivning af effekt målt i uge 12-24, medfører en væsentlig usikkerhed, og potentielt overestimerer den langsigtede effekt af sotatercept.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I STELLAR-studiet blev der indsamlet helbredsrelateret livskvalitetsdata (HRQoL) ved baseline og ved studiets afslutning i uge 24 via EQ-5D-5L. Ansøger benytter data for patienter i behandling med sotatercept + 3-stofsbehandling, og patienter som modtog placebo + 3-stofsbehandling.

Ved uge 24 havde 109 (66,9 %) patienter i sotatercept-armen udfyldt EQ-5D-5L spørgeskemaet, og 104 (65 %) i placebo-armen. Ansøger angiver, at manglende fuldførelse skyldes, at patienterne er *missing by design*, hvor årsagerne er relateret til død, tilbagetrækning eller intet planlagt besøg. I STELLAR-studiets dobbelt-blindede placebo-kontrollerede periode på 24 uger blev der registeret seks døde i placebo-armen, men ingen døde i sotatercept-armen. Ansøger angiver, at de ikke har yderligere information om årsager til manglende fuldførelse og heller ikke om den forventede fuldførelsesrate i uge 24, men at baselinekarakteristika for patienter, der ikke fuldførte, var sammenlignelige i de to arme. Patientkarakteristika i de to arme fremgår af ansøgningens appendiks F.



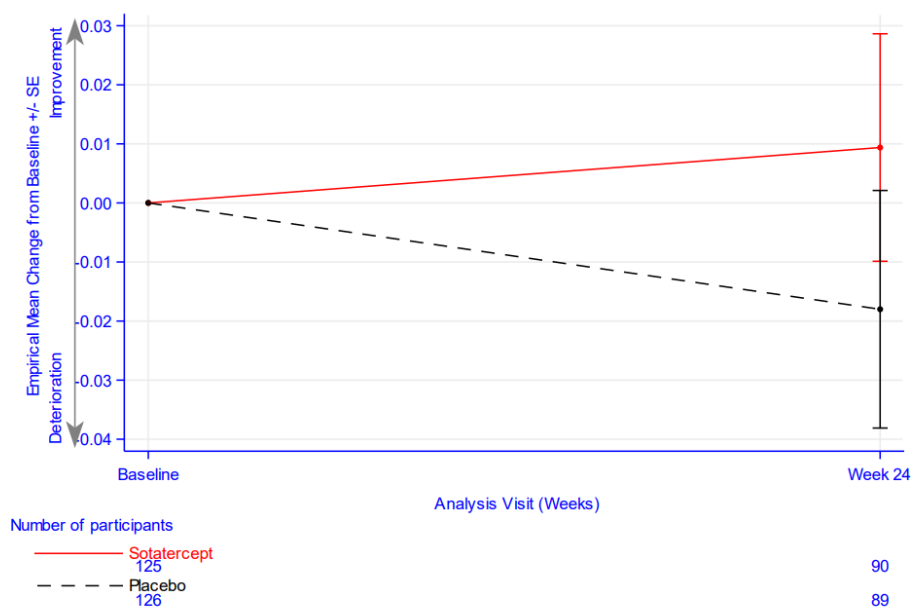
Tabel 3-4. Mønster med manglende data og fuldførelse

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

*FAS = Full Analysis Set Population

3.3.1 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

Den gennemsnitlige ændring i helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L indeksscore fra baseline til uge 24 var ikke signifikant forskellig mellem sotatercept-gruppen og placebo-gruppen.



Figur 3-3. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i EQ-5D-5L indeksscore



Tabel 3-5. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet baseret på EQ-5D-5L indeksscore og EQ-5D-5L VAS

	Sotatercept + 3-stofsbehandling		Placebo + 3-stofsbehandling		Intervention vs. Komparator
	N	Middelværdi (SD)	N	Middelværdi (SD)	Forskel (95 % CI) p-værdi
Baseline (indeksscore)	125	0,833 (0,180)	126	0,831 (0,201)	N/A
Uge 24 (indeksscore)	109	0,855 (0,186)	104	0,831 (0,174)	N/A
Ændring fra baseline til uge 24 (indeksscore)	-	0,009 (95% CI: -0,04;0,02)	-	-0,018 (95% CI: -0,01; 0,06)	0,0 (-0,02;0,08)

3.3.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender de danske populationsbaserede præferencevægte til at estimere nytteværdier for hvert helbredsstadie. Ansøger har alders- og kønsjusteret nytteværdierne, jf. Medicinrådets Metodevejledning. Nytteværdien for post lunge-/hjertetransplantations helbredsstadiet bygger på ansøgers antagelse heraf.

Udover nytteværdierne per helbredsstadie, inkluderer ansøger også et årligt nyttefald for de af lægemidlerne i baggrundsterapien, der administreres enten som en IV eller subkutan infusion via en indbygget pumpe. Det årlige fald i nytteværdierne ved IV/SC infusion er baseret på et time trade-off (TTO) studie blandt 150 personer fra den generelle engelske befolkning [15]. Studiet udleder nytteværdier forbundet med de forskellige administrationsformer, der er for lægemiddelbehandlingerne til PAH patienter, ved at bede undersøgelsens deltagere værdisætte fire forskellige PAH helbredsstadier vha. TTO-metoden. Ansøger fratrukker også et fald i nytteværdierne pr. hospitalisering grundet PAH-forværring og pr. lunge-/hjertetransplantation. Faldet i nytten ved hospitalisering grundet PAH-forværring bygger ansøger på et SLR af nytteværdier ved hjertesvigt fra 2021 [16]. SLR'en identificerede 161 publikationer baseret på 142 studier, hvor EQ-5D var det mest anvendte instrument. Ansøger antager det samme fald i nytten ved en lunge-/hjertetransplantation.

**Tabel 3-6. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)**

HRQoL	95 % KI	N	Instrument	Præferencevægte/reference
Lav risiko	0,902 [0,854; 1,000]	104	EQ-5D-5L	Danske vægte [17]
Intermediær-lav risiko	0,822 [0,776; 0,952]	69	EQ-5D-5L	Danske vægte [17]
Intermediær-høj risiko	0,708 [0,632; 0,924]	23	EQ-5D-5L	Danske vægte [17]
Høj risiko	0,641 [0,468; 0,823]	6	EQ-5D-5L	Danske vægte [17]
Post lunge- /hjertetransplantation	0,82 (SD: 0,16)	-	-	Antagelse
Årligt fald i nytten ved kontinuert IV og SC infusion med indbygget pumpe	-0,307 (SD: 0,061)	-	EQ-5D-5L	UK vægte (EQ-5D-3L) [15]
Hospitalisering grundet PAH forværring	-0,105 (SD: 0,021)	-	-	Eksternt studie [16]
Lunge- /hjertetransplantation	-0,105 (SD: 0,021)	-	-	Antagelse baseret på ovenstående reference

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

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

Medicinrådet bemærker, at der er særligt få observationer under højrisiko helbredsstadiet men også i intermediær-høj helbredsstadiet, hvorfor der er reel risiko for, at nytteværdierne ikke er repræsentative for disse helbredsstadier. Medicinrådet bemærker desuden, at de gennemsnitlige nytteværdier, der er forbundet med helbredsstadiet lavrisiko ligger over den generelle danske befolkning, hvor den gennemsnitlige nytte for den aldersvarende befolkning er ca. 0,83. Medicinrådet nedjusterer derfor nytteværdien i helbredsstadiet for lavrisiko til dette, og undersøger betydningen heraf i en følsomhedsanalyse.

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



3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til indlæggelser forbundet med PAH forværring, omkostninger forbundet med hjerte-/lungetransplantation og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til palliativ pleje. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger, da der ikke blev fundet betydelige forskelle på forekomsten af bivirkninger i de to behandlingsarme i STELLAR-studiet.

Da sotatercept er en tillægsbehandling til nuværende standardbehandling indgår baggrundsterapi i begge behandlingsarme

Det er særligt lægemiddelomkostningerne for sotatercept, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for sotatercept og komparator som beskrevet nedenfor. Som beskrevet i afsnit 1.3 gives en startdosis på 0,3 mg/kg efterfulgt af dosis på 0,7 mg/kg. Doseringsoplysninger for sotatercept og komparator blev opnået fra henholdsvis individuelle lægemiddelordinationsoplysninger og forsøgsprotokollen i STELLAR-studiet.

Ansøger beregner vægtbaserede behandlingsomkostninger ud fra en estimeret gennemsnitsvægt på 70,1 kg baseret på STELLAR non-USA studiepopulation (dvs. ekskl. patienter fra USA). Efterfølgende afleder de andelen af patienter, der kræver en hætteglasstørrelse på 45 mg, 60 mg, 90 mg og 120 mg sotatercept fra de simulerede patientvægte. Det resulterede i, at størstedelen af patienterne vil modtage 45 mg dosis (49,09 %) eller 60 mg dosis (37,61 %), mens kun 13,02 % vil modtage 90 mg dosis, og meget få patienter vil få en 120 mg dosis (0,28 %). Ansøger forventer, at dette vil stemme overens med brugen blandt danske PAH patienter.

Det er ikke muligt at dele hætteglas, hvorfor ansøger medregner spild, ved at hver dosis i modellen rundes op til nærmeste hætteglas. Derudover antager ansøger ikke noget lægemiddelspild.

Ansøger antager, at alle patienter vil modtage PAH-behandling, indtil de gennemgår en lunge-/hjertetransplantation eller dør. Ansøger baserer fordelingen af de forskellige typer baggrundsbehandling på ekspertudtalelser, og antager, at denne og øvrige antagelser om lægemiddelspild og patientvægt er gældende i begge hovedanalyser.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet benytter overordnet ansøgers tilgang.

Medicinrådet vælger dog at benytte vægtdata baseret på 45 danske PAH-patienter fra Rigshospitalets database, da disse patienter i højere grad forventes at være repræsentative, for patienter som vil modtage sotatercept i dansk klinisk praksis. Blandt



disse patienter er den gennemsnitlige vægt 77,6 kg (SD: 17,5). Dermed ændres vægt- og dosisfordelingen som vist i Tabel 3-7. Derudover justerer Medicinrådet fordelingen af baggrundsterapi, som vist i Tabel 3-7, så det afspejler dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer ikke, at det vil have betydning for effekten, men det vil afspejle sig i omkostningerne forbundet med baggrundsterapi.

Medicinrådet ændrer ansøgers antagelser om fordelingen af de forskellige typer baggrundsbehandling, på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis, herunder således, at 1/3 af behandling med prostanoider foregår med selexipag, og at 2/3 er fordelt mellem treprostinil IV og SC, hvoraf 2/3 får IV og 1/3 får SC behandling. Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

Tabel 3-7. Lægemidler anvendt i Medicinrådets hovedanalyser

Lægemiddel	Administra- tionsform	Styrke	Andel patienter, der får denne dosis efter opstartsdosis	RDI	Frekvens
			Hovedanalyse 1/Hovedanalyse 2		
Sotatercept	Subkutan	45 mg	31,6 %	100 %	Hver 3. uge
		60 mg	46,6 %	100 %	Hver 3. uge
		90 mg	21,5 %	100 %	Hver 3. uge
		120 mg	0,6 %	100 %	Hver 3. uge
Ambrisentan	Oral	10 mg	94 % / 90 %	100 %	Dagligt
Macitentan	Oral	10 mg	6 % / 10 %	100 %	Dagligt
Sildenafil citrate	Oral	50 mg	75 % / 75 %	100 %	Dagligt
Tadalafil	Oral	40 mg	25 % / 25 %	100 %	Dagligt
Treprostinil	IV	20 mg	44 % / 0 %	100 %	Kontinuert
Treprostinil	Subkutan	20 mg	22 % / 0 %	100 %	Kontinuert
Selexipag	Oral	1,6 mg	33 % / 100 %	100 %	Dagligt

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidler, der administreres intravenøst (IV) eller subkutan (SC) på hospitalet.



Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.183 DKK (DRG 2024: 05MA98, MDC08 1-dagsgruppe; pat. mindst 7 år).

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

Tabel 3-8. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	Enhedsomkostning DKK]	Kilde
Administration af infusion (IV og SC), pr. administration	1.183	DRG 2024: 05MA98, MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Anlæggelse af IV pumpe, pr. IV pumpe	2.167	DRG 2024: 05MA08, MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Anlæggelse af centralt venekateter, pr. anlæggelse	6.325	DRG 2024: 05PR05, MDC08 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger opgør ressourceforbruget for patienter i hver af de fire risikostrata. Ansøger antager, at patienter i helbredsstadiet "post transplantation" har samme monitoreringsomkostninger som patienter i højrisiko-helbredsstadiet. I takt med at patienterne flytter til et værre helbredsstadium, bliver de monitoreret mere.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers overordnede tilgang, men ændrer monitoreringsfrekvenserne, svarende til frekvenserne i Tabel 3-9. Samtidig lægger Medicinrådet en række af ydelserne sammen, da disse forventes at foregå ved samme besøg, og være inkluderet i samme DRG dagstakst. Derudover ændrer Medicinrådet nogle af de anvendte DRG-takster til dem, der fremgår af Tabel 3-9.



Tabel 3-9. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Ydelse	Helbredsstadie	Frekvens pr. år	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Ambulant besøg, elektrodiagram, 6MWD test, ekkodiagram, biomarkører (BNP eller NT-proBNP) og hæmoglobin måling	Lav, intermediær-lav og intermediær-høj	1	2.026	DRG 2024: 05PR04
	Høj	2		
cMRI	Lav og intermediær-lav, intermediær-høj	0,125	2.511	DRG 2024: 30PR02
	Høj	0,25		
CPET	Lav og intermediær-lav, intermediær-høj	0,125	2.026	DRG 2024: 05PR04
	Høj	0,25		
RHC (højresidig hjertekaterisering)	Lav og intermediær-lav	0	23.278	DRG 2024: 05MP54
	intermediær høj	0,5		
	Høj	1		

3.4.4 Andre omkostninger

Omkostninger til indlæggelse ved PAH forværring

Ansøger inkluderer også en omkostning til indlæggelse ved forværring af sygdommen. Ansøger anvender en DRG-takst på 5.839 DKK (DRG2024: DRG05SP02 – Sammedagspakke: Mellem Kardiologisk sammedagsudredningspakke). Ansøger inkluderer også sandsynligheder for indlæggelser ved PAH-forværring baseret på data fra COMPERA-registeret som vist i Tabel 3-10. Data fra COMPERA-registeret blev anvendt, da der i STELLAR ses en langt kortere opfølgingsperiode. Derudover antager ansøger en HR for risiko for indlæggelse grundet PAH forværring på 0,08 mellem sotatercept + 3-stofsbehandling og 3-stofsbehandling, samt en på 0,12 for sotatercept ift. selexipag.



Tabel 3-10. Sandsynlighed for hospitalisering grundet PAH forværring, pr. 12 ugers cyklus

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

Medicinerådets vurdering af omkostninger forbundet med indlæggelse ved PAH forværring

Medicinerådet vurderer, at den anvendte DRG-takst er for lav og anvender i stedet følgende DRG-takst ved indlæggelse grundet PAH-forværring på 10.608 DKK (DRG2024: DRG05SP03 – Sammedagspakke: Stor Kardiologisk sammedagsudredningspakke).

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

Omkostning forbundet med hjerte-/lungetransplantation

Ansøger inkluderer også en lump sum omkostning forbundet med hjerte-/lungetransplantation på 1.094.482 DKK (DRG2024: DRG26MP07).

Medicinerådet vurdering af omkostninger forbundet med hjerte-/lungetransplantation

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



Omkostninger til palliativ pleje

Ansøger inkluderer også omkostninger til palliativ pleje baseret på en DRG-takst på 43.148 DKK (DRG2024. DRG26MP46), der dækker over 14 dages terminal pleje (14*3.082 DKK).

Medicinrådet vurdering af omkostninger til palliativ pleje

Medicinrådet ekskluderer omkostninger til palliativ indsats i hovedanalysen, da ansøger ikke har redegjort for, hvad den palliative indsats indebærer, og om det er dansk praksis, at alle danske patienter vil modtage denne indsats, ligesom effekten af denne indsats på livskvalitet ikke er medregnet i analysen.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet samt transporttid til og fra hospitalet. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger, men bemærker, at nogle af undersøgelserne generelt tager lidt længere tid, end ansøger antager. Derfor ændres tidsforbruget i Medicinrådets analyse til værdierne angivet i Tabel 3-11.

Tabel 3-11. Patienters tidsforbrug anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

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



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyser

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 3-12.

Tabel 3-12. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyser

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Fordeling af patienterne på tværs af risikostratificeringen ved modellens start	Lav risiko: 30 %	Lav risiko: 0 %	Afsnit 3.2
	Intermediær-lav: 30 %	Intermediær-lav: 20 %	
	Intermediær-høj: 30 %	Intermediær-høj: 35 %	
	Høj: 10 %	Høj: 45 %	
	Efter transplantation: 0 %	Efter transplantation: 0 %	
Død: 0 %	Død: 0 %	Død: 0 %	
Median 12-ugers risiko for død post PAH-patienter efter lunge-/hjertetransplantation	2,7 %	Gennemsnit på 9,5 % benyttes. Ingen lunge-/hjertetransplantation efter patienten er fyldt 60 år	Afsnit 3.2.2
Inkluderede omkostninger	Lægemiddel-, administrations-, monitoreringsomkostninger, omkostninger til indlæggelser forbundet med PAH forværring, omkostninger forbundet med hjerte-/lungetransplantation, omkostninger til palliativ pleje og patientomkostninger.	Lægemiddel-, administrations-, monitoreringsomkostninger, omkostninger til indlæggelser forbundet med PAH forværring, omkostninger forbundet med hjerte-/lungetransplantation og patientomkostninger.	Afsnit 3.4
Dosering	Anvender en gennemsnitlig vægt på: 70,1 kg (SD: 17,3)	Anvender en gennemsnitlig vægt på: 77,6 kg (SD: 17,5)	Afsnit 3.4.1
Fordeling af baggrundsterapi	Sildenafil: 10 %	Sildenafil: 75 %	
	Tadalafil: 80 %	Tadalafil: 25 %	
	Treprostenil SC: 10 %	Treprostenil SC: 22 %	
	Trerostenil IV: 5 %	Trerostenil IV: 44 %	
	Selexipag (i hovedanalyse 1): 15 %	Selexipag (i hovedanalyse 1): 33 %	



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
DRG-takster	Ambulant besøg: 1.183 DKK (05MA98) Hæmaglobin-måling: 2.167 DKK (05MA08) Hospitalisering ved PAH-forværring: 5.839 DKK (05SP02)	Ambulant besøg: 2.026 DKK (05PR04) Hæmaglobin-måling: 2.026 DKK (05PR04) Hospitalisering ved PAH-forværring: 10.608 DKK (05SP03)	Afsnit 3.4.3 og 3.4.4
Monitoreringsfrekvenser	Se ansøgningen tabel 28.	Se tabel Tabel 3-9.	Afsnit 3.4.3
Patienttid	Elektrokardiogram: 0,08 timer 6MWD test: 0,25 timer Ekkokardiogram: 0,17 timer BNP eller NT-ProBNP: 0,08 timer Hæmaglobin-måling: 0,08 timer CPET: 0,75 timer RHC: 0,75 timer	Elektrokardiogram: 0,2 timer 6MWD test: 0,5 timer Ekkokardiogram: 1 time BNP eller NT-ProBNP: 0,2 timer Hæmaglobin-måling: 0,2 timer CPET: 1 time RHC: 4 timer.	Afsnit 3.4.5

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Hovedanalyse 1

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem sotatercept + 3-stofsbehandling og 3-stofsbehandling er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 5,8 QALY (7,6 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK/QALY. Er analysen udført med AIP, ses en ICER på ca. 2,6 mio. DKK/QALY.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse 1 er præsenteret i Tabel 3-13. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til sotatercept, mens QALY-gevinsten primært drives af, at den gennemsnitlige levetid forlænges ved behandling med sotatercept.



Tabel 3-13. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse 1, diskonterede tal, (DKK)

	Sotatercept + 3-stofsbehandling	3-stofsbehandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	259.259	17.131	242.128
Monitoreringsomkostninger	177.978	218.758	-40.780
Omkostninger til hospitalisering	1.004	9.129	-8.125
Omkostninger til transplantationer	2.126	8.277	-6.150
Patientomkostninger	55.232	23.944	31.287
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	12,2	4,6	7,6
Totale QALY	8,5	2,7	5,8

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.976.107 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.576.548 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

Hovedanalyse 2

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem sotatercept og selexipag er ca. ■ DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 4,1 QALY (5,6 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. ■ DKK/QALY. Er analysen udført med AIP, ses en ICER på ca. 3,1 mio. DKK/QALY.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse 2 er præsenteret i Tabel 3-14. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til sotatercept, mens QALY-gevinsten primært drives af, at den gennemsnitlige levetid forlænges ved behandling med sotatercept. I tolkningen af resultaterne for hovedanalyse 2 er det væsentligt at pointere, at effektforskellen mellem sotatercept og selexipag formentlig er overestimeret, hvorfor ICER'en for denne sammenligning formentlig bør



være højere. Samtidig er sammenligningen begrænset til selexipag, og forventes ikke at være repræsentativ for en sammenligning mellem sotatercept og øvrige prostanoider såsom treprostinil, som er det prostanoid størstedelen af danske patienter i prostanoid-behandling modtager.

Tabel 3-14. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse 2, diskonterede tal

	Sotatercept	Selexipag	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	250.951	1.359	249.591
Monitoreringsomkostninger	177.978	210.523	-32.545
Omkostninger til hospitalisering	1.504	10.797	-9.293
Omkostninger til transplantationer	2.126	7.085	-4.959
Patientomkostninger	55.232	31.655	23.576
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	12,2	6,6	5,6
Totale QALY	8,1	4,0	4,1

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.298.199 DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: ■ DKK
	Beregnet med AIP: 3.095.955 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

Der ses en væsentlig overordnet usikkerhed vedrørende estimering af langtidseffekten af sotatercept i både Hovedanalyse 1 og 2, da data er fremskrevet på baggrund af data for 24 ugers studieperiode. Ansøger antager herfra, at effekten mellem uge 12 og 24 vil være konstant i al tid efter uge 24. Samtidig forventes det på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis, at patienterne behandles i hele deres levetid. Hvis effekten fx aftager over tid, men behandlingen fortsætter, kan denne usikkerhed føre til en lavere effektgevinst, men med samme omkostninger, hvorved ICER-estimatet vil blive højere.

Overordnet bemærker Medicinrådet, at ekstrapoleringen af overlevelsedata er usikker og har en væsentlig indvirkning på den estimerede QALY-gevinst. Det udmønter sig dog ikke som en afgørende forskel i ICER'en, da omkostningerne i høj grad følger QALY-



gevinsten, således at en højere QALY-gevinst medfører større behandlingsomkostninger, da patienterne overlever længere og derfor også vil være i behandling længere og omvendt. Dette konstante forhold mellem effekt og QALY-gevinst gælder dog kun ved antagelse om konstant effekt efter uge 24.

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyser er behæftet med usikkerheder. Robustheden af resultatet undersøges delvist i de udførte følsomhedsanalyser. Det er dog vigtigt at bemærke, at de største usikkerheder, særligt ift. hovedanalyse 2, omhandlende valg af komparator og validiteten af effekten, ikke afspejles i hverken de deterministiske eller probabilistiske følsomhedsanalyser.

Medicinrådets udførte følsomhedsanalyser fremgår af Tabel 3-15 og Tabel 3-16.



Tabel 3-15. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalyse 1

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalyse 1			5,8	■	■
Indledende patientfordeling (ved modellens start)	Medicinrådet anvender en fordeling, hvor ingen patienter i stadiene "lav" og "intermediær-lav" opstartes på sotatercept.	Det er usikkert, hvordan patienterne vil fordele sig på tværs af helbredsstadierne ved modellens start.	5,6	■	■
Ekstrapolering af overlevelsedata	Benytter data fra Boucly et al.	Forskellige overlevelsedata tilgængelige	4,1	■	■
Nytteværdi i lav-risiko stadiet	Ansøgers data for nytteværdi i lav-risiko stadiet anvendes	Det er usikkert om patienter i en periode vil have det bedre end baggrundsbefolkningen ved respons	6,3	■	■
HR for indlæggelse ved forværring af PAH	HR sættes lig 1	Ansøger præsenterer ikke data for de benyttede HR-værdier	5,7	■	■



Tabel 3-16. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalyse 2

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalyse 2			4,1	■	■
Indledende patientfordeling (ved modellens start)	Medicinrådet anvender en fordeling, hvor ingen patienter i stadiene "lav" og "intermediær-lav" opstartes på sotatercept.	Det er usikkert, hvordan patienterne vil fordele sig på tværs af helbredsstadierne ved modellens start.	4,1	■	■
Ekstrapolering af overlevelsedata	Benytter data fra Boucly et al.	Forskellige overlevelsedata tilgængelige	3,2	■	■
Nytteværdi i lav-risiko stadiet	Ansøgers data for nytteværdi i lav-risiko stadiet anvendes	Det er usikkert om patienter i en periode vil have det bedre end baggrundsbefolkningen ved respons	4,6	■	■
HR for indlæggelse ved forværring af PAH	HR sættes lig 1	Ansøger præsenterer ikke data for de benyttede HR-værdier	4,0	■	■

Medicinrådets følsomhedsanalyser viser samlet, at begge hovedanalyser er robuste overfor de undersøgte ændringer. Ændring af nytteværdien i lav-risiko stadiet har størst betydning for hovedanalyserne resultat på tværs af de udførte følsomhedsanalyser, men denne ændring er fortsat ikke så markant, at det er af væsentlig betydning for den endelige beslutning.



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) for at estimere den samlede parameterusikkerhed. For hver parameter, der kan være behæftet med usikkerhed, tilskrives en plausibel sandsynlighedsfordeling, og modellens resultater simuleres et stort antal gange. Dette sker ved, at der ved hver simulering trækkes en ny værdi fra parametrene's fordelinger. Ansøger inkluderer relevante parametre så som alder, vægt, indledende fordeling af patienter i de forskellige risikostrata, HR for død, RR (for hovedanalyse 2), hospitaliseringsrisici og nytteværdier i PSA'en. Ansøger har ikke inkluderet transitionssandsynlighederne i PSA'en i den sundhedsøkonomiske model. Da transitionssandsynlighederne er en fundamental del af at estimere de inkrementelle QALY'er og de inkrementelle omkostninger, er det en stor begrænsning ved brugbarheden af PSA'en.

I tolkningen af PSA'en er det videre vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne, og dermed ikke fanger de strukturelle usikkerheder, der særligt er i hovedanalyse 2 med valg af komparator og forskel på patienterne samt validiteten af effekten i de to behandlingsarme. Da der både er strukturel usikkerhed forbundet med PSA'en samt parameterusikkerhed i form af manglende mulighed for at inkludere transitionssandsynligheder, der er helt centrale for resultatet, præsenterer Medicinrådet ikke en PSA.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

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

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

Budgetkonsekvenserne regnes på baggrund af priser, som beregnes for den gennemsnitlige patient, hvorved der i disse priser tages højde for løbende patientfracald, blandt andet grundet dødelighed. Dermed medregnes dette i omkostningerne, således at det forventede samlede antal patienter (prævalente + incidente) blot kan ganges med den forventede omkostning, afhængig af hvor mange år hver enkelt patient i omkostningsanalysen har indgået.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet er enig i vurderingen af de 100 nuværende patienter, samt at 10 nye patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med sotatercept til den pågældende indikation. Medicinrådet er også enig i antagelser om markedsoptag.



Medicinerådet vurderer videre, at ca. 40 % af de 100 patienter vil være patienter, som for nuværende er i 3-stofsbehandling, og derfor vil modtage sotatercept i tillæg til dette. De resterende 60 % af de 100 patienter udgøres af patienter i 2-stofsbehandling. Det er dog kun 1/3 af disse, svarende til 20 % af de 100 patienter, som modtager behandling med selexipag. Da Medicinerådet vurderer, at sammenligningen med selexipag ikke er repræsentativ for en sammenligning af sotatercept med treprostinil, som er det prostanoid de resterende 40 % af de 100 patienter modtager, præsenteres budgetkonsekvenserne ikke for den fulde population, men kun de 20 % som modtager selexipag.

Tabel 4-1. Medicinerådets estimat af antal patienter i behandling pr. år, hovedanalyse 1

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Sotatercept + 3-stofsbehandling	10	22	34	43	53
3-stofsbehandling	30	22	15	11	6
Anbefales ikke					
Sotatercept + 3-stofsbehandling	0	0	0	0	0
3-stofsbehandling	40	44	48	53	58

Tabel 4-2. Medicinerådets estimat af antal patienter i behandling pr. år, hovedanalyse 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Sotatercept	5	11	17	21	26
Selexipag	15	11	7	5	3
Anbefales ikke					
Sotatercept	0	0	0	0	0
Selexipag	20	22	24	27	29



4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Budgetkonsekvenser ved hovedanalyse 1

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af sotatercept vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 i ved hovedanalyse 1. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-3.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 33,6 mio. DKK i år 5.

Tabel 4-3. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser i hovedanalyse 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser ved hovedanalyse 2

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af sotatercept vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED]. DKK i år 5 i hovedanalyse 2. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-4.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 16,8 mio. DKK i år 5.

Tabel 4-4. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser i hovedanalyse 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. Bd. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Bd. 43, European Heart Journal. Oxford University Press; 2022. s. 3618–731.
3. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin V V., et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(16):1478–90.
4. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2522–33.
5. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grünig E, et al. Three-Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(14):1393–403.
6. Korsholm K, Andersen A, Kirkfeldt RE, Hansen KN, Mellekjær S, Nielsen-Kudsk JE. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulm Circ*. 2015;5(2):364–9.
7. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing Z-C, Mathai SC, Tamura Y, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2024;2401325.
8. Schulz KF, Chalmers Iain, Hayes RJ, Altman DG, Centre C, Schulz E. Empirical Evidence of Bias Dimensions of Methodological Quality Associated With Estimates of Treatment Effects in Controlled Trials [internet]. Tilgængelig fra: <http://jama.jamanetwork.com/>
9. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2023;42(1):102–14.
10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Bd. 43, European Heart Journal. Oxford University Press; 2022. s. 3618–731.
11. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial



- hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2023;42(1):102–14.
12. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *European Respiratory Journal*. 2022;59(6).
 13. Bernstein EJ, Bathon JM, Lederer DJ. Survival of adults with systemic autoimmune rheumatic diseases and pulmonary arterial hypertension after lung transplantation. *Rheumatology*. 2018;57(5):831–4.
 14. Girgis RE, Manandhar-Shrestha NK, Krishnan S, Murphy ET, Loyaga-Rendon R. Predictors of early mortality after lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2024;14(2).
 15. Davies EW, Llewellyn S, Beaudet A, Kosmas CE, Gin-Sing W, Doll HA. Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Patient Prefer Adherence*. 2018;Volume 12:1079–88.
 16. Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennison C, et al. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(2):211–29.
 17. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende pulmonal arteriel hypertension

Formand

Søren Mellemkjær
Overlæge

Indstillet af

Region Midtjylland

Medlemmer

Ulrik Christiansen
Overlæge

Udpeget af

Region Nordjylland

Mikael Kjær Poulsen
Overlæge

Region Syddanmark

Martin Frydland
Læge

Region Sjælland

Mads Kristian Ersbøll (næstforperson)
Overlæge

Region Hovedstaden

Henrik Horwitz
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Line Jarvig
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Ditte Geraldine Mejlsted Lundsgaard
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. februar 2025	Godkendt af Medicinrådet.

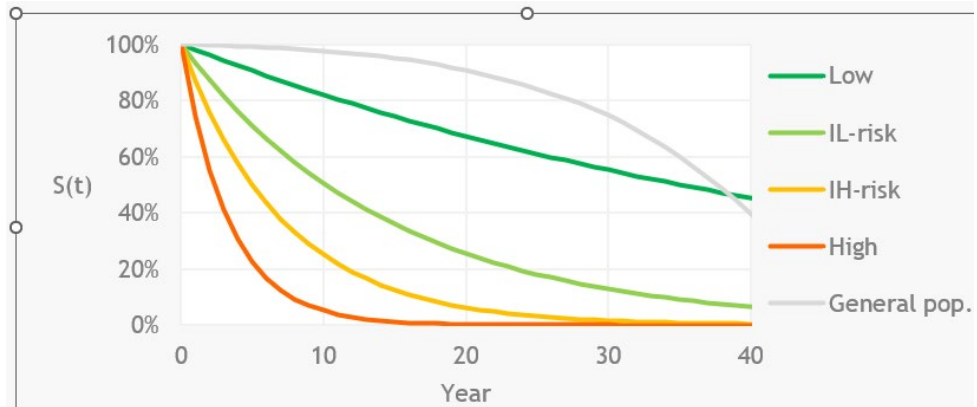


8. Bilag

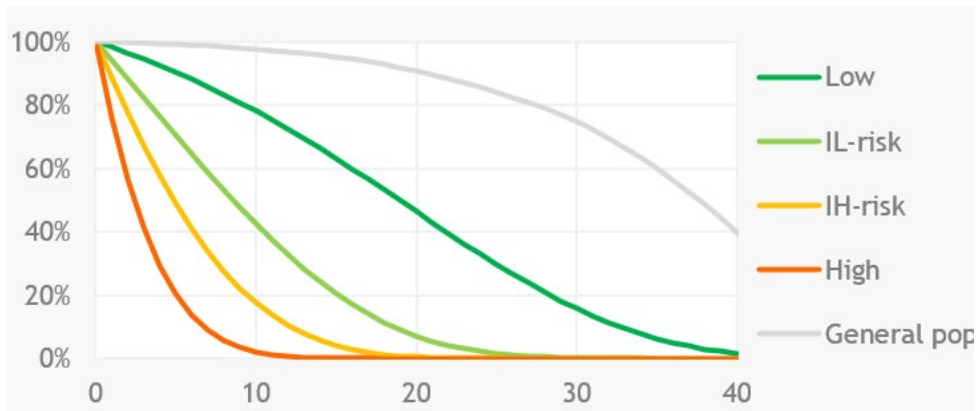
8.1 Ekstrapolering af død

Parametriske regressionsmodeller for risikospecifik overlevelse baseret på Rosenkranz et al. (2023)

Ekspontiel

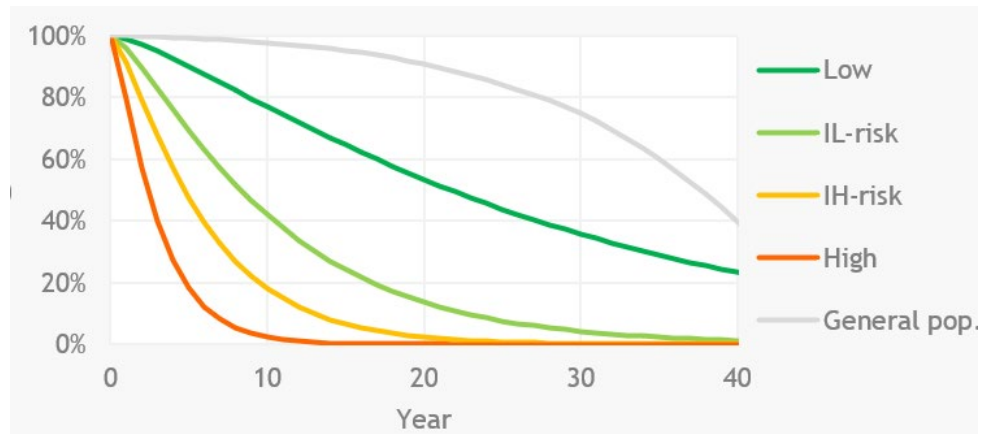


Gompertz

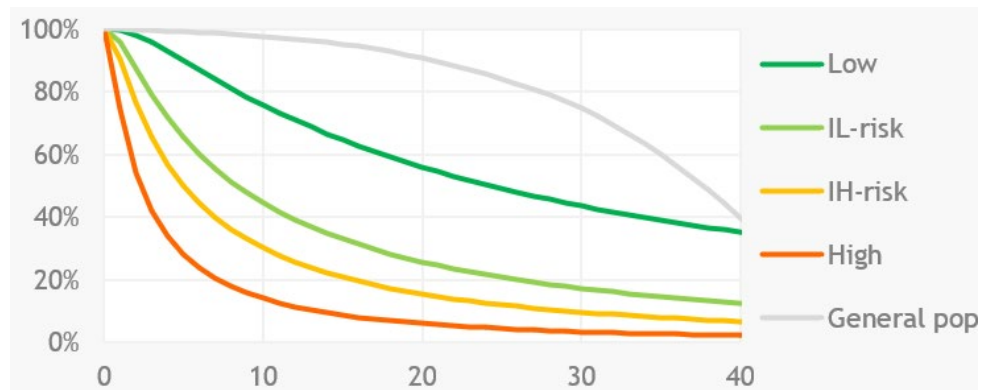




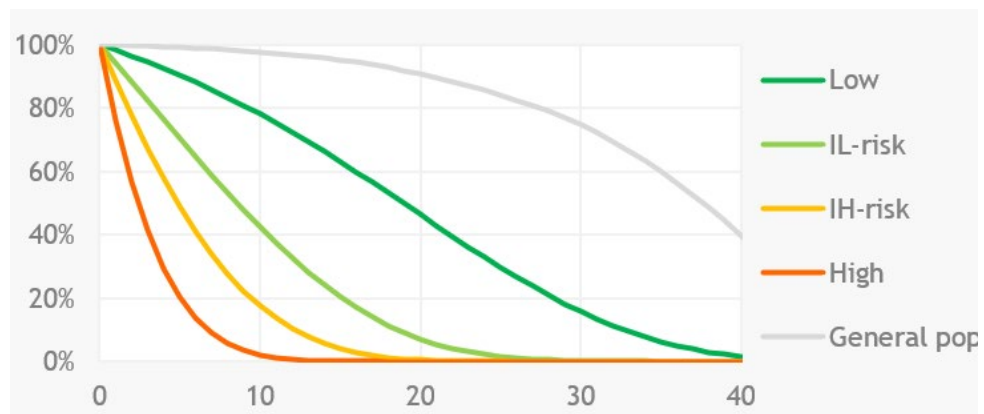
Gamma

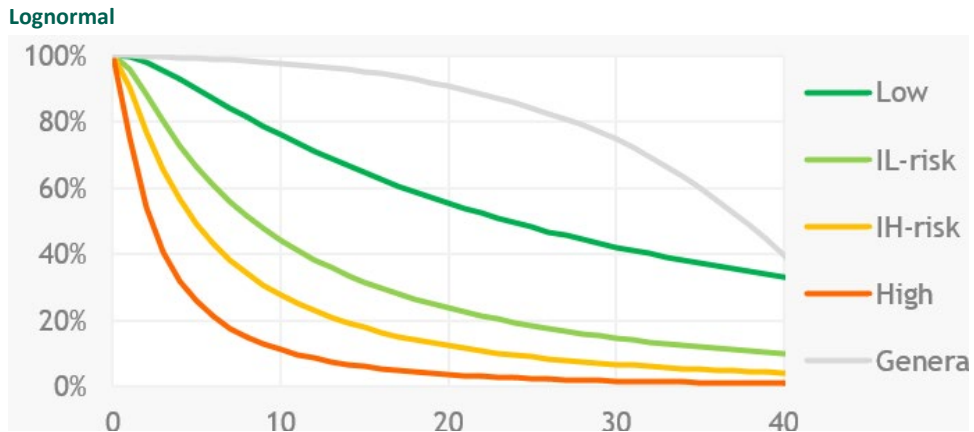


Gen. gamma



Loglogistisk





Parametrisk funktion	Rosenkranz 2023	Boucly 2022
----------------------	-----------------	-------------

Generelle befolkning

(10; 20; 30; 40 år) (97,6%; 90,8%; 74,6%; 39,9%)

Eksponentiel	Low (78%; 67%; 55%; 45%)	Low (65%; 42%; 28%; 18%)
	Intermediær low: (50%; 25%; 13%; 6%)	Intermediær low: (33%; 11%; 4%; 0%)
	Intermediate high: (25%; 7%; 0%; 0%)	Intermediate high: (10%; 0%; 0%; 0%)
	High: (7%; 0%; 0%; 0%)	High: (1%; 0%; 0%; 0%)
Gamma	Low (77%; 53%; 36%; 23%)	Low (60%; 31%; 16%; 8%)
	Intermediær low: (42%; 14%; 4%; 1%)	Intermediær low: (27%; 6%; 0%; 0%)
	Intermediate high: (18%; 2%; 0%; 0%)	Intermediate high: (6%; 0%; 0%; 0%)
	High: (2%; 0%; 0%; 0%)	High: (0%; 0%; 0%; 0%)
Gen. gamma	Low (76%; 56%; 43%; 35%)	Low (60%; 34%; 20%; 12%)
	Intermediær low: (44%; 26%; 17%; 13%)	Intermediær low: (30%; 10%; 4%; 2%)
	Intermediær high: (30%; 15%; 10%; 7%)	Intermediær high: (4%; 0%; 0%; 0%)
	High: (14%; 6%; 3%; 2%)	High: (1%; 0%; 0%; 0%)



Parametrisk funktion	Rosenkranz 2023	Boucly 2022
Gompertz	Low (78%; 46%; 16%; 2%)	Low (58%; 14%; 0%; 0%)
	Intermediær low: (42%; 7%; 0%; 0%)	Intermediær low: (24%; 1%; 0%; 0%)
	Intermediate high: (17%; 0%; 0%; 0%)	Intermediate high: (4%; 0%; 0%; 0%)
	High: (2%; 0%; 0%; 0%)	High: (0%; 0%; 0%; 0%)
Loglogistisk	Low (76%; 53%; 38%; 29%)	Low (59%; 34%; 22%; 15%)
	Intermediær low: (44%; 22%; 13%; 9%)	Intermediær low: (31%; 14%; 8%; 5%)
	Intermediate high: (24%; 10%; 6%; 4%)	Intermediate high: (14%; 5%; 3%; 2%)
	High: (9%; 4%; 2%; 1%)	High: (4%; 1%; 1%; 1%)
Lognormal	Low (76%; 55%; 42%; 33%)	Low (60%; 37%; 25%; 19%)
	Intermediær low: (44%; 24%; 15%; 10%)	Intermediær low: (35%; 17%; 10%; 6%)
	Intermediate high: (28%; 12%; 7%; 4%)	Intermediate high: (16%; 6%; 3%; 2%)
	High: (9%; 4%; 2%; 1%)	High: (4%; 1%; 0%; 0%)
Weibull	Low (78%; 56%; 38%; 25%)	Low (61%; 31%; 15%; 7%)
	Intermediær low: (43%; 13%; 4%; 1%)	Intermediær low: (27%; 5%; 1%; 0%)
	Intermediate high: (18%; 2%; 0%; 0%)	Intermediate high: (6%; 0%; 0%; 0%)
	High: (2%; 0%; 0%; 0%)	High: (0%; 0%; 0%; 0%)



8.2 Transitionssandsynligheder

Tabel IX: Kortsigtede og langsigtede transitionssandsynligheder anvendt i dem sundhedsøkonomiske model. Transition		Sotatercept				Placebo		
		Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk
From low risk to								
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%
From intermediate-low risk to								
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%
From intermediate-high risk to								
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%
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%



Risk Stratum Transition Probability Inputs for the Treatment Comparison 2 (Sotatercept + dual BGT vs Selexipag + dual BGT)

Transition	Sotatercept + dual BGT (Observed data)				Selexipag + dual BGT (Relying on the inverse of the RRs of sotatercept vs selexipag)			
	Low risk	Intermediate -low risk	Intermediate -high risk	High risk	Low risk	Intermediate -low risk	Intermediate -high risk	High risk
From low risk to								
Weeks 0 to 3	93.5%	6.5%	0.0%	0.0%	67.1%	32.9%	0.0%	0.0%
Weeks 3 to 12	90.7%	9.3%	0.0%	0.0%	60.7%	39.3%	0.0%	0.0%
Weeks 12 to 24	94.5%	5.5%	0.0%	0.0%	70.2%	29.8%	0.0%	0.0%
Week 24+ **	94.5%	5.5%	0.0%	0.0%	70.2%	29.8%	0.0%	0.0%
From intermediate-low risk to								
Weeks 0 to 3	21.7%	76.7%	1.7%	0.0%	10.2%	75.8%	14.0%	0.0%
Weeks 3 to 12	36.5%	59.6%	3.8%	0.0%	17.1%	55.2%	27.8%	0.0%
Weeks 12 to 24	29.2%	62.5%	8.3%	0.0%	10.9%	47.5%	41.6%	0.0%
Week 24+ **	29.2%	62.5%	8.3%	0.0%	10.9%	47.5%	41.6%	0.0%
From intermediate-high risk to								
Weeks 0 to 3	0.0%	44.7%	52.6%	2.6%	0.0%	23.9%	54.0%	22.1%
Weeks 3 to 12	10.0%	35.0%	55.0%	0.0%	6.0%	22.8%	71.3%	0.0%
Weeks 12 to 24	0.0%	54.5%	45.5%	0.0%	0.0%	39.6%	60.4%	0.0%
Week 24+ **	0.0%	54.5%	45.5%	0.0%	0.0%	39.6%	60.4%	0.0%
From high risk to*								
Weeks 0 to 3	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	34.8%	65.2%
Weeks 3 to 12	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%	0.0%	34.8%	0.0%	65.2%
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%

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23; 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk