

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Winrevair (sotatercept)

Utvärderad indikation

Winrevair är, i kombination med andra behandlingar för pulmonell arteriell hypertension (PAH), indicerat för behandling av PAH hos vuxna patienter med WHO-funktionsklass (FC) II till III, för att förbättra fysisk arbetsförmåga.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Företag	Merck Sharp and Dohme (MSD) Sweden
Produkt	Winrevair (sotatercept), pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. ATC-kod: C02KX06.
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH) med WHO-funktionsklass (FC) II till III som behandlas med andra läkemedel för PAH.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar att cirka 500 individer lever med sjukdomen. Uppgifter om förväntad försäljning saknas i underlaget.
Datum för beslut om expediering av underlag	2025-06-11

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Katharina Schellhaus (medicinsk utredare) och Örjan Åkerborg (hälsoekonom)

Kliniska expert: Kristofer Andréasson, överläkare i reumatologi, docent, Lunds universitet och Reumatologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	<p>TLV bedömer att inget tillägg till PAH-basbehandling är relevant jämförelsealternativ till Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling. PAH-basbehandling inkluderar bland annat ERA, PDE5-i, sGC, PRA och PCA, som monoterapi eller kombinationsbehandling.</p> <p>Bedömningen görs mot bakgrund av att TLV:s kliniska expert anser att Winrevair utgör en tilläggsbehandling för patienter där sjukdomen försämras trots trippelterapi samt där biverkningar med dagens läkemedel omöjliggör trippelbehandling. Det är tänkbart att Winrevair i viss utsträckning kommer ersätta en del av PAH-basbehandlingen. Osäkerhet föreligger avseende för hur stor andel av patienterna detta kommer ske i svensk klinisk praxis.</p>
Relativ effekt och säkerhet	<p>TLV bedömer att effekten av sotatercept som tillägg till PAH-basbehandling vid behandling av PAH är bättre jämfört med inget tillägg till PAH-basbehandling avseende funktionella förbättringar (bland annat 6 minuters gångavstånd och WHO funktionsklass), sjukdomens progression (TTCW) och hemodynamisk förbättring (NT-proBNP och pulmonell vaskulär resistens).</p> <p>Osäkerhet föreligger avseende långtidseffekten och sotatercepts effekt på överlevnad. Detta mot bakgrund att uppföljningsstudien SOTERIA är pågående och publicerade långtidsdata saknas. Avseende TTCW visade STELLAR- och ZENITH-studier en effektfördel i sotaterceptarmen jämfört med placeboarmen, dock saknas död som separat effektmått i STELLAR-studien och i ZENITH-studien nåddes ingen signifikant skillnad på detta effektmått. Studier från Rosenkranz m.fl. samt Boucly m.fl. visar att indelningen av patienter enligt 4-strata riskmodellen är kopplat till mortalitetsrisk.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	<p>Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk modell där kostnader och effekter (QALYs) för behandling med Winrevair som tillägg till bästa understödjande vård jämförs med inget tillägg till bästa understödjande vård. TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Detta mot bakgrund av att TLV bedömer att modellstrukturen speglar sjukdomsförloppet (i form av indelning av patienterna i riskklasser) och att det finns en korrelation mellan riskklassificeringen, livskvalitet och mortalitet.</p>
Modellering av klinisk effekt	<p>I den hälsoekonomiska analysen används data från den kliniska studien STELLAR. Det effektmått som analysen baseras på är det sekundära effektmåttet TTCW (tid till klinisk försämring eller död). Måttet TTCW skall ses som ett surrogatmått för mortalitet då studien STELLAR inte medger skattning av mortalitet. Företagets implementation av detta utfallsmått fick kritik från EMA baserat på hur klinisk försämring definierades. TLV uppfattar att kritiken inte gällde surrogatmåttet som sådant utan dess implementering. TLV bedömer att det är rimligt att TTCW kan utgöra en skattning av framtida mortalitet eftersom flertalet händelser som ingår i måttet TTCW kan ses som prediktorer på kommande mortalitet. TLV har därför valt att acceptera detta utfallsmått och den stora överlevnadsvinst som detta mått indirekt visar. Mortaliteten är drivande för resultaten men TLV justerar företagets antaganden om en behandlingsspecifik hazardkvot för mortalitet från [---] till 0,60 i grundscenariot. Detta bedöms medföra en god överensstämmelse mellan den redovisade totala mortaliteten i modellen och resultaten från studien. TLV noterar att de mortalitetsantaganden som görs får stora effekter på den mortalitet modellen redovisar och att dessa antaganden baseras på studiedata med kort uppföljningstid.</p>
Hälsorelaterad livskvalitet	<p>Företaget antar att PAH är associerad med försämrad livskvalitet jämfört med den allmänna befolkningen. TLV bedömer att det är rimligt att ett sämre hälsotillstånd (med högre riskklassificering) är förknippad med lägre livskvalitet. TLV bedömer vidare att den EQ-5D baserade analys som redovisas är lämplig att använda för att skatta livskvalitetsvikterna. TLV noterar att patienter med låg risk antas ha en livskvalitetsvikt på 0,89 vilket TLV anser är högt jämfört med vad som vanligen antas för den allmänna befolkningen. TLV redovisar i en känslighetsanalys hur justering av denna livskvalitetsvikt påverkar resultatet. TLV utvärderar i en känslighetsanalys även alternativet att använda data från STELLAR för estimering av livskvaliteten för patienter med hälsotillståndet hög risk, i stället för företagets antagande om linjäritet.</p>
Viktigaste kostnaderna	<p>De viktigaste kostnaderna i den hälsoekonomiska analysen är läkemedelskostnader, kostnader för kassation och kostnader för administration av läkemedlet Winrevair. TLV gör inga avvikande bedömningar avseende</p>

	<p>läkemedelskostnader och bedömer företags analys av kassation som rimlig. Vidare inkluderas, enligt TLV:s praxis, inte indirekta kostnader i grundscenariot. TLV analyserar en patient med TLV:s standardvikt 70 kg i en känslighetsanalys och de indirekta kostnadernas påverkan på modellresultaten utvärderas också i en känslighetsanalys.</p>
<p>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen</p>	<p>TLV har identifierat ett antal osäkerheter kopplade till antaganden i den hälsoekonomiska analysen. Osäkerheterna är framför allt kopplade till företags antaganden om överlevnad och den extrapolation av studiedata som ligger till grund för modellresultaten.</p>
<p>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</p>	<p>I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 3,2 miljoner kronor. Behandling med Winrevair är förknippat med en kostnadsökning på cirka 26,9 miljoner kronor och en QALY-vinst på 8,40.</p>

Innehåll

1	Pulmonell arteriell hypertension (PAH)	1
2	Läkemedlet	2
2.1	Indikation.....	2
2.2	Verkningsmekanism.....	2
2.3	Dosering/administrering	2
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
4	Jämförelsealternativ	4
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet	5
5.1	Kliniska studier	5
5.2	Övrigt viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	13
6	Hälsoekonomi	16
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	16
6.2	Kostnader	21
7	Resultat av hälsoekonomisk analys	24
7.1	Företagets grundscenario.....	24
7.2	TLV:s grundscenario	26
7.3	Osäkerhet i resultaten	28
7.4	Samlad bedömning av resultaten	29
8	Referenser	30
9	Appendix med validering av mortalitet i modellen	32

1 Pulmonell arteriell hypertension (PAH)

Pulmonell hypertension innebär högt blodtryck i lungornas pulsådor och tillståndet delas in i olika klasser [1]. Pulmonell arteriell hypertension (PAH) utgör klassen WHO grupp 1, som i sin tur delas in i ett antal undergrupper:

- Idiopatisk PAH (IPAH) där sjukdomsorsaken är okänd.
- Hereditär PAH (HPAH) som liknar IPAH, men med skillnaden att det finns ytterligare någon i släkten med samma sjukdom eller att en sjukdomsorsakande variant i en gen har påvisats.
- PAH orsakad av läkemedel och gifter. I Sverige uppkommer formen främst efter missbruk av amfetamin och möjligen kokain.
- Associerad PAH (APAH) där sjukdomen är förknippad med någon underliggande sjukdom till exempel bindvävssjukdom (huvudsakligen systemisk skleros), HIV-infektion, portalhypertension (i samband med en leversjukdom), medfödda hjärtfelet ventrikelseptumdefekt (VSD) och schistosomiasis (snäckfeber).
- Pulmonell venoöklusiv sjukdom (PVOD) och persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN) är två mycket sällsynta former av pulmonell hypertension.

IPAH och HPAH står tillsammans för ungefär hälften av alla fall av PAH. APAH har ungefär samma förekomst som IPAH/HPAH [1].

Sjukdomen kan uppträda i alla åldrar, hos både barn och vuxna, men drygt 60 procent av patienterna är 65 år eller äldre vid diagnostillfället och drygt 10 procent är 40 år eller yngre [2].

Vid PAH blir lungpulsådornas finaste grenar (arteriolerna) stela och trånga. Detta eftersom muskelcellerna i arteriolernas väggar ökar i både storlek och antal. Hålrummet i mitten där blodet ska komma fram blir litet. Detta leder till att blodets passage i lungpulsådorna försämras, vilket påverkar hjärtats och lungornas funktion. Dessutom är det vanligt vid PAH att muskelcellerna drar ihop sig (kontraheras), vilket ytterligare minskar hålrummet. När arteriolerna blir trånga måste den högra hjärthalvan arbeta hårdare för att upprätthålla ett normalt blodflöde genom lungorna. Ju trängre arteriolerna blir, desto svårare blir det för den högra hjärthalvan att upprätthålla blodflödet och till slut nås en gräns när blodflödet genom lungorna sjunker, och därmed också blodflödet i hela kroppen [1].

Samtidigt uppstår det blodstockning bakåt från den högra hjärthalvan. Trycket stiger i hjärtats högra förmak och tryckökningen fortplantar sig upp till halsen där de ytliga venerna blir utspända av blod (halsvenstas). Tryckökningen fortplantar sig också ner i buken så att de inre organen blir tunga och utspända av blod. Ibland pressas vätska från blodet ut i bukhålan så att buken svullnar (ascites) [1].

PAH är en allvarlig, kronisk, obotlig och progressiv sjukdom. Till följd av det minskade blodflödet genom lungorna drabbas patienten av andningsbesvär (dyspné), trötthet och försämring av kondition. Hos vuxna och hos lite äldre barn har denna försämring ofta kommit långsamt under flera år innan diagnosen ställs. Hos små barn är symtomen främst bristande tillväxt och tecken på sviktande ork. Försämringen går snabbare när höger hjärthalva börjar svikta. Då tillkommer symtom som ascites, illamående, uppspändhets känsla i buken, bensvullnad och halsvenstas. Svimming vid ansträngning är ett allvarligt tecken [1].

Sjukdomen klassificeras in i fyra WHO funktionsklasser (FC) utifrån hur stor påverkan är på den fysiska arbetsförmågan. WHO FC I innebär ingen påverkan och WHO FC IV innebär mest påverkan på den fysiska arbetsförmågan [3].

Vid diagnostillfället, efter säkerställd PAH, görs en omfattande riskbedömning (se 3.1.1). Patienter som kategoriseras som medel eller hög risk har en klart ökad årlig mortalitetsrisk (5-20%, respektive >20%) [4]. Ett- tre- och femårsöverlevnad för patienter som diagnostiserades med PAH efter 2016 i Sverige är 88 procent, 67 procent respektive 52 procent [2].

PAH förekommer hos omkring 50 personer per miljon invånare, vilket i Sveriges innebär att prevalensen är omkring 500 personer. Antalet nydiagnostiserade patienter per år uppgår till omkring 80 personer i Sverige [1].

2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Winrevair är sotatercept. Läkemedlet godkändes i EU den 22 augusti 2024 enligt den centrala proceduren.

2.1 Indikation

Winrevair är, i kombination med andra behandlingar för pulmonell arteriell hypertension (PAH), indicerat för behandling av PAH hos vuxna patienter med WHO-funktionsklass (FC) II till III, för att förbättra fysisk arbetsförmåga.

2.2 Verkningsmekanism

Vid PAH är nivåerna av aktivin-A förhöjda, vilket leder till överaktiv signalering som främjar förtjockning av arteriolerna. Sotatercept binder till aktivin-A och förhindrar att den aktiverar sin naturliga receptor, aktivinreceptor typ IIA (ActRIIA). Genom att blockera signaleringen mellan aktivin-A och ActRIIA bidrar sotatercept till att motverka remodelering av lungartärväggar så att det vill säga att sotatercept motverkar att arteriolerna blir trånga.

2.3 Dosering/administrering

Winrevair tillhandahålls i form av pulver och vätska till injektion (lösning). Winrevair är endast för engångsbruk. Öppnade förpackningar kasseras efter användning.

Behandling med Winrevair ska endast initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av PAH.

Initiering av behandling är kontraindicerat om trombocytantalet är konsekvent lägre än $50 \times 10^9/l$. Hemoglobinvärde (Hb) och trombocytantal ska kontrolleras före den första dosen.

Winrevair administreras en gång var tredje vecka som subkutan engångsinjektion i buken, överarmen eller övre delen av låret med dosering i enlighet med patientens vikt. Behandlingen initieras med en engångsstartdos på 0,3 mg/kg.

Efter startdosen trappas dosen upp till den rekommenderade måldosen på 0,7 mg/kg efter att acceptabelt Hb och trombocytantal bekräftas. Behandlingen ska fortsätta med 0,7 mg/kg var tredje vecka såvida inte dosjusteringar krävs.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns ingen behandling som botar PAH, men med tidig diagnos och behandling, främst med läkemedel, finns det goda möjligheter att bromsa och ibland vända sjukdomsförloppet [1].

Kronisk antikoagulationsbehandling kan övervägas och diuretika ges vid tecken på vätskretention. Vid uttalad hypoxi med tecken till respiratorisk insufficiens bör remiss till lungmedicinsk mottagning för initiering av syrgasterapi utfärdas [4].

Personer med IPAH som vid test i samband med hjärkateteriseringen uppvisar en snabb och kraftig förmåga att vidga blodkärlen i lungorna (positiv akut vasorespons) behandlas med kalciumflödeshämmare. Denna grupp omfattar ungefär 15 procent av alla med IPAH, och av dessa får ungefär hälften en bestående god effekt av behandlingen. Det är viktigt att urskilja dessa patienter tidigt och behandla dem på detta sätt. Då är prognosen god [1].

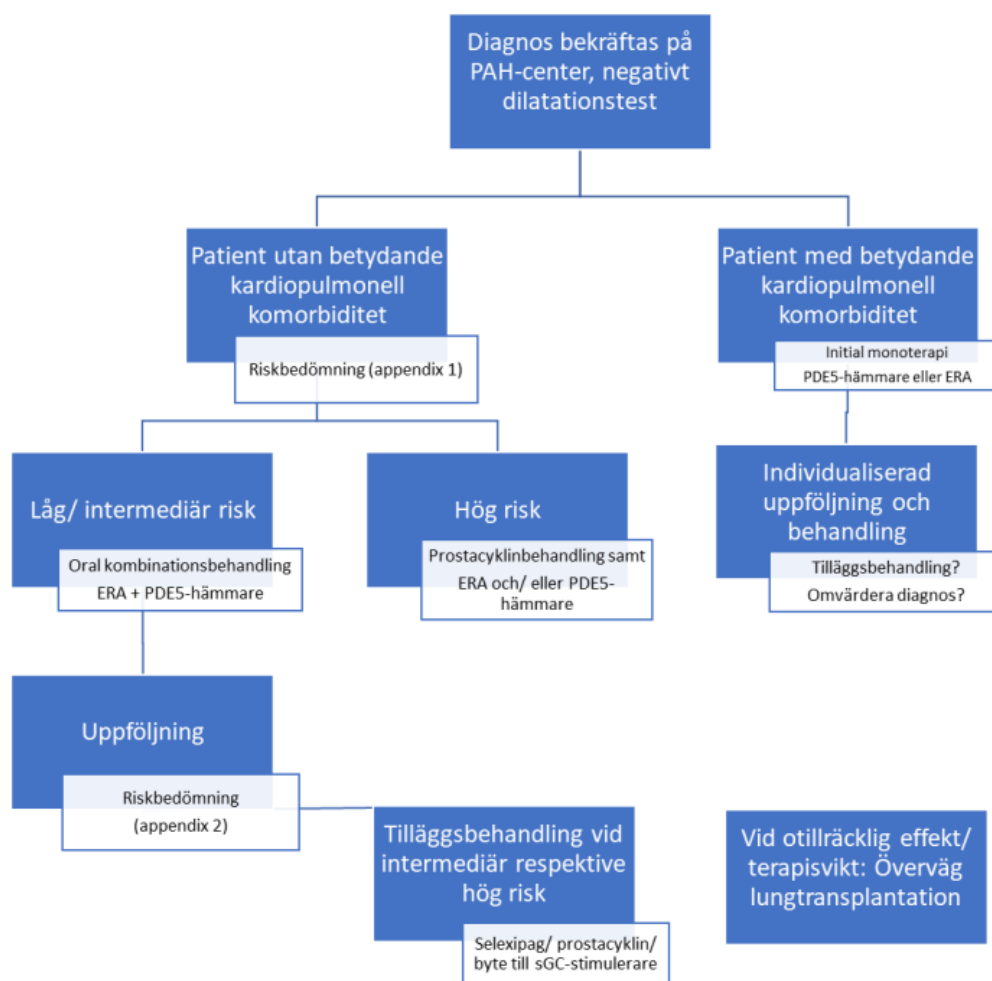
Organtransplantation, och då oftast transplantation av båda lungorna, är möjlig i vissa fall. Tidigare utfördes även hjärt-lungtransplantation men prognosen efter en sådan är sämre [1].

Fysisk träning är viktig och är en prioriterad åtgärd i behandlingsrekommendationerna. Även lättare sysslor kan upplevas ansträngande. För att bedöma hur man lämpligast tränar och förhåller sig till fysisk aktivitet behövs kontakt med en fysioterapeut med kunskap om sjukdomen. En arbetsterapeut kan ge stöd och råd om hjälpmedel som underlättar vardagen. Personer med svår PAH riskerar att gå ner mycket i vikt och bör erbjudas kostråd från en dietist. Psykologiskt stöd är viktigt och bör erbjudas fortlöpande [1].

3.1.1 Behandling med PAH-specifika läkemedel

Nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad och adapterad från Västra Götalands PAH-Vårdprogram [4] som överensstämmer med behandlingsrekommendationer från de europeiska specialistföreningar European Society of Cardiology (ESC) och European Respiratory Society (ERS) [3].

PAH-specifika läkemedel består av syntetiska prostacykliner (PCA) och prostanoidagonister, endotelinreceptorantagonister (ERA), fosfodiesteras-5-hämmare (PDE5-i), selektiva IP-receptoragonister (PRA) samt läkemedel som stimulerar lösligt guanylatcyklas (sGC). Aktuella strategier gällande läkemedelsbehandling visas i flödesschema i Figur 1.



Figur 1: Strategi kring läkemedelsbehandling, från PAH-Vårdprogram, Västra Götaland [4]

Vid diagnostillfället, efter säkerställd PAH, görs en omfattande riskbedömning som baseras på kliniska symtom, funktionsklass enligt WHO, arbetsförmåga (6-min gångtest (6MWT) och ergospirometri), biomarkörer (NT-proBNP/BNP), bilddiagnostik (ekokardiografi och hjärtmagnetisk resonanstomografi) och central hemodynamik.

Initial behandlingsstrategi hos PAH-patienter utan betydande samsjuklighet, som befinner sig i låg- eller medelriskkategori, består av en kombination av två preparat från grupperna PDE5-i (sildenafil, tadalafil) samt ERA (bosentan, ambrisentan, macitentan). Ett kombinationspreparat innehållande tadalafil och macitentan finns också tillgänglig. Högriskpatienter bör redan initialt erbjudas en intensivare behandling och får utöver PDE5-i och/eller ERA även prostacyklin. Beroende på riskprofil och klinisk värdering förskrivs prostacyklin antingen per oralt (selexipag) eller som kontinuerlig subkutan eller intravenös infusion (treprostinil, alternativt iloprost för inhalation). Utredning avseende lungtransplantation bör påbörjas för patienter som startar behandling med parenteral prostacyklin.

Vid uppföljande besök på PAH-mottagningen görs en förnyad förenklad riskbedömning enligt ESC/ERS 4-strata riskmodellen. Denna 4-strata (låg, medel-låg, medel-hög och hög risk) bedömning baseras på tre parametrar: arbetsförmågan mätt med 6MWT, då patienten går i sin egen gångtakt under 6 min (en gångsträcka >440 m är förenat med en lägre risk/bättre prognos); Funktionsklass (WHO FC) och NTproBNP (värden <300 ng/L förknippas med en lägre risk/bättre prognos).

För patienter som inte befinner sig i lågriskkategori vid uppföljningsbesöket kan sGC-stimulerare (riociguat) som alternativ till PDE5-i användas. Dessa preparat skall inte kombineras. Alternativt kan tilläggsbehandling med PCA och PRA övervägas.

Patienter med samsjuklighet erbjuds initial behandling med antingen ERA eller PDE5-i, oavsett riskkategori. En individanpassad behandlingsalgoritm kan sedan övervägas vid uppföljande besök, beroende på patientens behandlingssvar, riskprofil och eventuella biverkningar.

4 Jämförelsealternativ

Företaget anger att inget tillägg till PAH-basbehandling (ERA, PDE5-i, sGC, PCA, PRA) utgör relevant jämförelsealternativ till Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att det är i linje med behandlingssupplägget i den kliniska fas III-studien STELLAR. I studien gavs sotatercept som tillägg till mono-, dubbel-, eller trippelterapi med kombinationer av ERA, PDE5-i, sGC, PCA eller PRA.

Företaget har kommit in med data från en retrospektiv studie vars syfte var att studera hur stor andel patienter var som avslutade pågående PAH-basbehandling (selexipag eller treprostinil) efter påbörjad behandling med Winrevair [5]. Studien inkluderade 34 patienter från Tyskland som behandlades med Winrevair som tillägg till trippelterapi (där antingen selexipag eller treprostinil var en del av trippeltherapin). Resultaten visade att samtliga patienter (n=7) som behandlades med selexipag avslutade selexipag-behandlingen 3-15 månader efter tillägg av Winrevair. 37 procent (10/27) patienter avslutade pågående behandling med treprostinil efter tillägg av Winrevair.

TLV:s diskussion

Winrevair är ett nyligen godkänt läkemedel och det är fortfarande oklart var i behandlings-trappan Winrevair kommer placeras. Utifrån rådande kunskapsläge anser TLV:s kliniska expert att Winrevair sannolikt kommer användas för patienter med PAH med progressiv sjukdom och förhöjd mortalitetsrisk trots kombinationsbehandlingen med PDE5-i, ERA och per oral PCA. Experten anger också att patienter där biverkningar från något av de rekommenderade läkemedlen omöjliggör trippelbehandling bör bli aktuella för Winrevair. Enligt TLV:s kliniska expert utgör Winrevair alltså tilläggsbehandling till nuvarande PAH-basbehandling.

TLV:s kliniska expert uppfattar att en stor andel av patienterna kommer vara aktuella för behandling med Winrevair någon gång i sjukdomsförloppet.

Enligt TLV:s expert är Winrevair att föredra framför subkutana/intravenösa beredningar av PCA. Winrevair är i nuläget endast indicerat för patienter som är i WHO funktionsklass II och III och subkutan/intravenös PCA är i praktiken framför allt aktuell för patienter i WHO funktionsklass IV.

Winrevair är indicerat för behandling av PAH i kombination med andra PAH-läkemedel och i den pivotala studien studerades effekten av Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling.

Hur Winrevair kommer att användas i framtiden är osäkert eftersom resultat från kliniska studier har visat att [-----] och det kan eventuellt bli aktuellt för en andel patienter att ersätta en del av nuvarande PAH-basbehandling med Winrevair i klinisk praxis.

TLV konstaterar att den retrospektiva studie företaget har kommit in med som stöd för uppskattning av andel patienter som avslutar pågående PAH-basbehandling efter tillägg av Winrevair endast inkluderade ett fåtal patienter, från ett sjukhus i Tyskland. Således anser TLV att det inte går att dra några säkra slutsatser angående avhoppsfrekvensen från selexipag och treprostinil efter tillägg av Winrevair baserat på studien.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att inget tillägg till PAH-basbehandling är relevant jämförelsealternativ till Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling. PAH-basbehandling inkluderar bland annat ERA, PDE5-i, sGC, PRA och PCA, som monoterapi eller kombinationsbehandling.

Bedömningen görs mot bakgrund av att TLV:s kliniska expert anser att Winrevair utgör tilläggsbehandling för patienter där sjukdomen försämras trots trippelterapi samt där biverkningar av dagens läkemedel omöjliggör trippelbehandling. Det är tänkbart att Winrevair i viss utsträckning kommer ersätta en del av PAH-basbehandlingen. Osäkerhet föreligger avseende för hur stor andel av patienterna detta kommer ske i svensk klinisk praxis.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

5.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av sotarecept har studerats i den pivotala fas III studien, STELLAR [6]. Utöver STELLAR-studien har sotarecept studerats i flera fas II och fas III studier. Dessa studier är sammanfattade i Tabell 1.

Tabell 1: Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
STELLAR NCT04576988 (Hoeper m.fl., 2023 [6])	Dubbelblind, multicenter, randomiserad fas III studie. 24 veckor (plus uppföljning upp till 72 veckor) Startdos 0,3 mg/kg sotatercept, därefter måldos 0,7 mg/kg sotatercept, administrerad var 3:e vecka.	Placebo	323 vuxna PAH-patienter med WHO-funktionsklass (FC) II till III med stabil PAH-basbehandling (mono-, dubbel- eller trippelterapi med PDE5-i, ERA, sGC, PRA, PCA) under minst 90 dagar före inklusion	Förändring i 6-minuters gångavstånd (6MWD) från baslinjen till vecka 24: Skillnad mellan sotatercept och placeboarmen var 40,8 meter i median (95 % KI: 27,5 till 54,1; p<0,001). Flera sekundära effektmått nåddes, bland annat

			och under hela studien.	medianförändringar avseende PVR, NT-proBNP, WHO FC, tid till död eller första förekomsten av händelse med klinisk försämring.
SOTERIA NCT04796337 Opublicerad (pågående)	Öppen fas III uppföljningsstudie.	Ingen	Vuxna som avslutat tidigare sotatercept-studier. Enligt företaget är det planerat att cirka 700 patienter deltar.	Preliminära resultat visar att effekten av sotarecept är [-----].
ZENITH NCT04896008 (Humbert m.fl., 2025 [7])	Dubbelblind, randomiserad fas III studie. Startdos 0,3 mg/kg sotatercept, därefter måldos 0,7 mg/kg sotatercept, administrerad var 3:e vecka.	Placebo	172 vuxna PAH-patienter i WHO FC III eller IV med hög mortalitetsrisk och stabil PAH-basbehandling (dubbel- eller trippelterapi med ERA, PDE5-i, sGC, PCA och PRA) under minst 30 dagar före inklusion.	Tid till död eller klinisk försämring (TTCW): HR 0,24 (95 % KI 95: 0,13 - 0,43; p<0,001) för sotarecepts jämfört med placebo.
PULSAR NCT03496207 (Humbert m.fl., 2021 [8], Humbert m.fl., 2023 [9])	Dubbelblind, multicenter, randomiserad fas II studie. 24 veckor (plus uppföljning upp till totalt 24 månader) 0,3 mg/kg eller 0,7 mg/kg sotatercept administrerad var 3:e vecka.	Placebo	106 vuxna PAH-patienter i WHO FC II eller III med stabil PAH-basbehandling (mono-, dubbel- eller trippelterapi med PDE5-i, ERA, sGC, PRA, PCA) under minst 90 dagar före inklusion och under hela studien.	Förändring i lungkärlmotstånd (PVR): Skillnad mellan 0,3 mg/kg sotarecept och placebo var i genomsnitt -145,8 dyn*s*cm ⁻⁵ (95% KI: -241,0 till -50,6). Skillnaden mellan 0,7 mg/kg sotarecept och placebo var i genomsnitt -239,5 dyn*s*cm ⁻⁵ (95% KI: -329,3 till -149,7). Flera sekundära effektmått nåddes också.

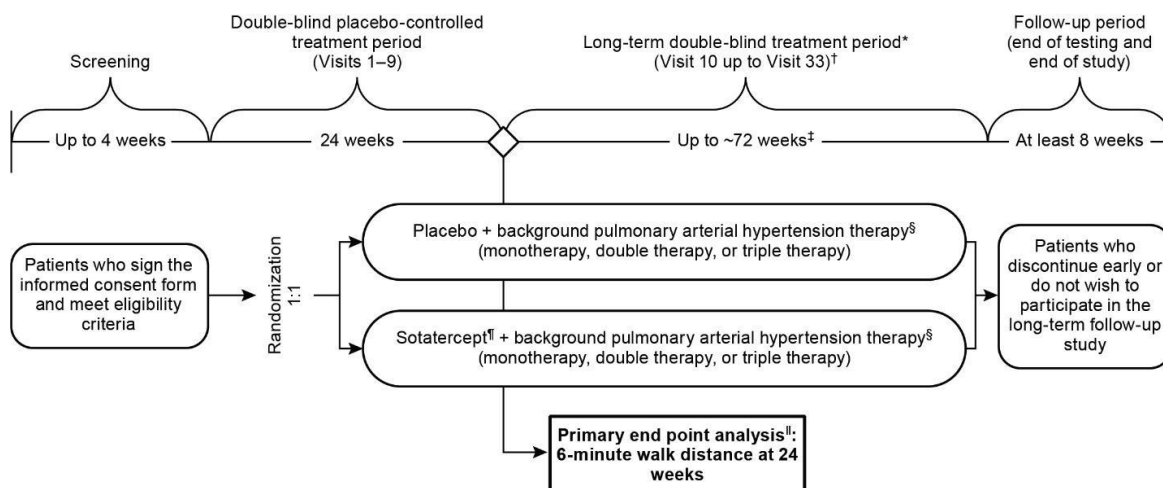
Metod

STELLAR är en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie med syftet att utvärdera effekten av sotatercept hos patienter med PAH. I studien stratifierades patienter enligt WHO FC och PAH-basbehandling (mono-, dubbel eller trippelterapi) och randomiserades 1:1 till sotatercept respektive placebo. Det primära effektmåttet var medianförändring i 6-minuters gångavstånd (6MWD) från baslinjevärdet till vecka 24. Sekundära effektmått, testade hierarkiskt i följande ordning, var:

1. **Multikomponent förbättring (MCI)** som inkluderade minst 30 meters förbättring i 6MWD, ett minst 30 procent lägre N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) värde eller ett NT-proBNP-värde på mindre än 300 pg/mL och förbättring av WHO Funktionsklass (FC) alternativt upprätthållande av WHO FC II.
2. **Medianförändring i pulmonell vaskulär resistens (PVR).**
3. **Medianförändring i NT-proBNP.**

4. **Förbättring i WHO FC.**
5. **Tid till död eller klinisk försämring (TTCW).** Detta utfallsmått inkluderar död, att patienten blir listad för lung- och/eller hjärttransplantation på grund av försämrat tillstånd, behov av att initiera räddningsterapi med en godkänd PAH-basbehandling eller behov av att öka dosen av prostacyklininfusion med minst 10 procent, förmaksseptostomi, sjukhusvistelse (minst 24 timmar) på grund av försämring av PAH och försämring av PAH jämfört med baslinjen (försämring i WHO FC och minst 15 % försämring i 6MWD)).
6. **Låg risk enligt "Simplified French Risk Score"** som innebär WHO FC I eller II, 6MWD över 440 meter och NT-proBNP under 300 pg/ml.
7. **Förbättring av PAH symtom och påverkan (PAH-SYMPACT)** baserat på enkätsvar avseende fysisk förmåga.
8. **Förbättring av PAH-SYMPACT** baserat på enkätsvar avseende kardiopulmonella symtom.
9. **Förbättring av PAH-SYMPACT** baserat på enkätsvar avseende kognitiva/emotionella symtom¹.

Majoriteten av effektmått utvärderades efter 24 veckor. TTCW utvärderades när den sista patienten avslutade den dubbelblinda, 24 veckor långa placebokontrollerade behandlingsperioden. Figur 2 visar STELLAR:s studiedesign.



Figur 2: Studiedesign av STELLAR-studien, hämtad från Hoeper m.fl. (2023) [6]

Inklusionskriterier var bland annat en bekräftad diagnos av PAH med WHO FC II eller III, 6MWD mellan 150 och 500 meter, PVR på minst 5 Wood enheter (WU), stabil PAH-basbehandling i minst 90 dagar innan studien påbörjades samt under hela studietiden. Dosjusteringar inom 10 procent av den optimala dosen av prostacyklininfusion var tillåten. Patienter med PAH associerat med portalhypertension, schistosomiasis, HIV och PVOD exkluderades.

SOTERIA-studien är en pågående, öppen fas III uppföljningsstudie som inkluderar patienter som tidigare deltagit och fullföljt placebokontrollerade sotatercept-studier (SPECTRA, PULSAR, ZENITH, HYPERION eller STELLAR). Det primära effektmåttet är långtidssäkerhet och tolerabilitet. De sekundära effektmått är långtidseffekt mätt genom förändring i 6MWD, NT-proBNP, WHO FC, PVR, totalt överlevnad och "Simplified French Riskscore".

ZENITH-studien är en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie med syftet att utvärdera effekten av sotatercept hos patienter med hög mortalitetsrisk. Det primära

¹ PAH-SYMPACT är ett sjukdomsspecifikt utfallsinstrument som används för att mäta livskvaliteten inom olika områden. Poäng varierar från noll till fyra och högre poäng indikerar svårare symtom.

effektmåttet var TTCW som inkluderade död, lungtransplantation och sjukhusinläggning (minst 24 timmar) på grund av försämrad PAH. Sekundära effektmått var bland annat överlevnad, medianförändring i 6MWD, NT-proBNP, WHO FC, PVR samt total och transplantationsfri överlevnad.

PULSAR-studien är en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind fas II-studie. Det primära effektmåttet var medelvärdesförändring i PVR. Sekundära effektmått var bland annat medelvärdesförändring i 6MWD, NT-proBNP och WHO FC. Patienter stratifierades enligt WHO FC och randomiserades 3:3:4 till 0,3 mg/kg sotatercept, 0,7 mg/kg sotatercept och placebo. Den dubbelblinda 24 veckors långa behandlingsperioden följdes av en öppen uppföljningsperiod.

Resultat

I STELLAR-studien behandlades 163 patienter med sotatercept och 160 med placebo. Baslinjevärden var jämförbara för båda behandlingsarmarna. 79,3 procent av patienter som ingick i studien var kvinnor. Medelålder vid baslinjen var 47,9 år (\pm 14,8 år (SD)) och tiden sedan PAH diagnosen var 8,8 år (\pm 7 år). Vid baslinjen var 48,6 procent av deltagare i WHO FC II och 51,4 procent i WHO FC III. I sotaterceptarmen hade 50,9 procent IPAHA, 21,5 procent HPAHA, 17,8 procent APAHA, 4,3 procent PAH orsakad av läkemedel och gifter och 5,5 procent PAH associerad med medfött hjärtfel (motsvarande siffror i placeboarmen var 66,2 % IPAHA, 15 % HPAHA, 11,9 % APAHA, 2,5 % PAH orsakad av läkemedel och gifter, 4,4 % PAH associerad med medfött hjärtfel). 39,9 procent av studiedeltagare behandlades vid baslinjen med prostacyklin infusionsterapi. 4 procent av studiedeltagare behandlades med monoterapi, 34,7 procent med dubbelterapi och 61,3 procent med trippelterapi. I Tabell 2 visas studiedeltagarnas PAH-basbehandling vid baslinjen.

Tabell 2: Studiedeltagarnas PAH-basbehandling vid baslinjen i STELLAR-studien [9]

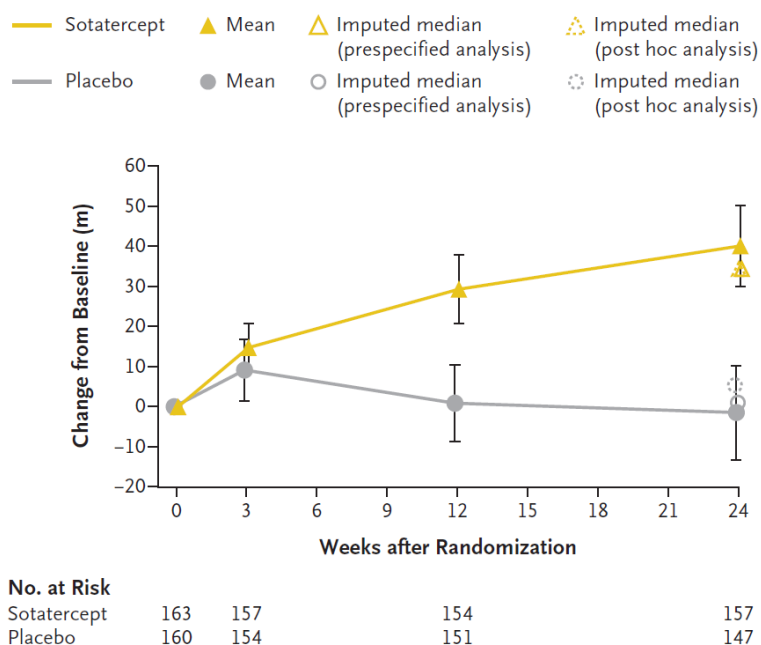
Basbehandling	Placebo (n=160) n (%)	Sotatercept (n=163) n (%)
Prostacyklin infusion	64 (40 %)	65 (39,9 %)
Monoterapi	4 (2,5 %)	9 (5,5 %)
PDE5-i	1 (0,6 %)	5 (3,1 %)
sGC	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
ERA	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)
Prostacyklin	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)
Dubbelterapi	55 (34,4 %)	56 (34,4 %)
ERA + PDE5-i	38 (23,8 %)	26 (22,1 %)
ERA + sGC	2 (1,3 %)	6 (3,7 %)
ERA + prostacyklin	5 (3,1%)	4 (2,5 %)
PDE5-i + prostacyklin	7 (4,4 %)	9 (5,5 %)
sGC + prostacyklin	3 (1,9 %)	1 (0,6 %)
Trippelterapi	101 (63,1 %)	98 (60,1 %)
ERA + prostacyklin + PDE5-i	85 (53,1 %)	79 (48,5 %)
ERA + prostacyklin + sGC	16 (10%)	19 (11,7 %)

Vid baslinjen var medelvärdet för 6MWD 397,6 meter (\pm 84,3 m) i sotaterceptarmen och 404,7 meter (\pm 80,6 m) i placeboarmen. Medelvärde för NT-proBNP var vid baslinjen 1037,5 pg/ml (\pm 2498,6 pg/ml) i sotaterceptarmen och 1207,8 pg/ml (\pm 2694,4 pg/ml) i placeboarmen. Medelvärde för PVR i sotaterceptarmen var 781,3 dyn*sec*cm⁻⁵ (\pm 398,5 dyn*sec*cm⁻⁵) och 745,8 dyn*sec*cm⁻⁵ (\pm 313,5 dyn*sec*cm⁻⁵) i placeboarmen.

Medianförändring av 6MWD vid vecka 24 var en förbättring på 34,4 meter (95 % KI: 33,0 till 35,5 m) för patienter som behandlades med sotatercept och 1 meter (95 % KI: -0,3 till 3,5 m) hos patienter som behandlades med placebo. Hodges-Lehman² (HL) estimaten av skillnaden

² HL estimaten är medianen för alla parade skillnader.

mellan behandlingsarmarna var 40,8 meter (skillnad till baslinjen för sotaterceptarmen 40,1 m (95% KI: 29,9 till 50,2), respektive -1,4 m (95% KI: -13,2 till 10,3) för placeboarmen, p-värde <0,001). FDA (US Food and Drug Administration) rekommenderar redovisning av HL estimat eftersom det anses mindre känslig för extremvärden jämfört med medelvärdet och ger oftast mer exakta skattningar än medianvärdet. Se Figur 3 för resultat avseende 6MWD. 50,3 procent av patienterna som behandlades med sotatercept visade minst 33 m förbättring från baslinjen jämfört med endast 21,4 procent av patienterna som behandlades med placebo³.



Figur 3: Medelvärdesförändring i 6MWD vid vecka 24. Hämtad från [6].

Åtta av nio sekundära effektmått nådde en statistisk signifikant förbättring vid behandling med sotatercept jämfört med placebo. Resultaten för de sekundära effektmåtten visas i Tabell 3. Bland annat visade 48 procent av patienterna i sotaterceptarmen en förbättring av WHO FC vid vecka 24, jämfört med 22 procent i placeboarmen. Placebokorrigerad förändring av PVR var -234,6 dyn*sec*cm⁻⁵ och -441,6 pg/ml för NT-proBNP⁴ i sotaterceptarmen (p-värde <0,001). Det enda sekundära effektmåttet som inte visade en statistisk signifikant skillnad mellan armarna var förbättring av PAH-SYMPACT avseende kognitiva/emotionella symtom (p-värde 0,16).

Tabell 3: Resultaten från STELLAR-studien avseende primära och sekundära effektmått

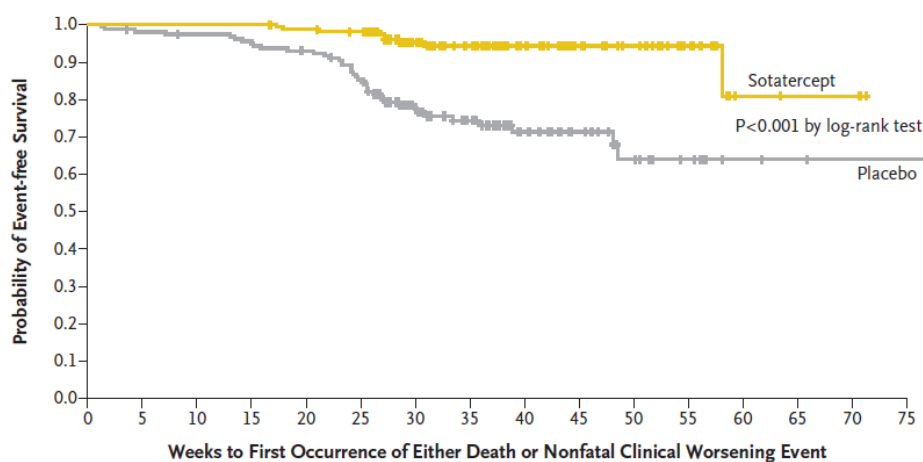
Utfall		Uppföljningstid	Sotatercept jmf Placebo
Funktionell förbättring	Förändring från baslinjen 6MWD	24 veckor	40.8 m mätt med HL estimat (95% KI: 27.5 till 54.1; p < 0,001)
	Deltagare som visade förbättringen i WHO FC	24 veckor	Sotatercept: 29,4% (95 % KI: 22,6 till 37,1) Placebo: 13,8 % (95 % KI: 8,9 till 20,2) p < 0,001
	Deltagare som nådde låg "Simplified French Low-risk Score"	24 veckor	Sotatercept: 39,5% (95 % KI: 31,9 till 47,5) Placebo: 18,2 % (95 % KI: 12,6 till 25,1) p < 0,001
	Deltagare som nådde multi-komponent förbättring (MCI)	24 veckor	Sotatercept 38,9 % (95 % KI: 31,3 till 46,9) Placebo: 10,1 % (95 % KI: 5,9 till 15,8)

³ 33 meter räknas som "Minimal clinically important difference (MCID)" för 6MWD vid PAH enligt meta-analysen från Moutchia m.fl. (2023) [11]

⁴ NT-proBNP är en biomarkör för hjärtbelastning

			p < 0,001
Sjukdomsprogression	Tid till död eller klinisk försämring (TTCW)	Upp till 18 månader	HR 0.16 (95% KI: 0.08 till 0.35; p < 0,001)
Hemodynamisk förbättring	Förändring från baslinjen avseende NT-proBNP	24 veckor	-441.6 pg/mL (95% KI: -573.5 till -309.6; p < 0,001)
	Förändring från baslinjen avseende pulmonell vaskulär resistans (PVR)	24 veckor	-234.6 dyn*sec*cm ⁻⁵ (95 % KI: -288.4 till -180.8; p < 0,001)
Livskvalitetsförbättring	PAH-SYMPACT avseende fysisk förmåga (HL estimat)	24 veckor	-0.26 (95% KI: -0.49 till -0.04; p=0,010)
	PAH-SYMPACT kardiopulmonella symtom (HL estimat)	24 veckor	-0.13 (95% KI -0.26 till -0.01; p=0.028)
	PAH-SYMPACT kognitiv/emotionell (HL estimat)	24 veckor	-0.16 (95% KI -0.40 till 0.08); p=0,156)

5,5 procent av studiedeltagare som behandlades med sotatercept hade en händelse som ingick i TTCW, jämfört med 26,3 procent i gruppen som behandlades med placebo (p-värde <0,01). Skillnaden mellan armarna i TTCW berodde främst på andelen patienter i behov av räddningsterapi (1,2 % i sotareceptarmen respektive 10,6 % i placeboarmen) och försämring av PAH (3,1% i sotareceptarmen respektive 9,4 % i placeboarmen). Figur 4 visar att skillnaden mellan behandlingsarmarna avseende TTCW uppstod tidigt (omkring vecka 10). Hazardkvoten i sotaterceptarmen jämförd med placeboarmen var 0,16 (95 % KI: 0,08 till 0,35) efter en median-uppföljningstid på 32,7 veckor. Ingen i sotaterceptarmen behövde läggas in på sjukhus på grund av PAH, jämfört med 4,4 procent i placeboarmen.

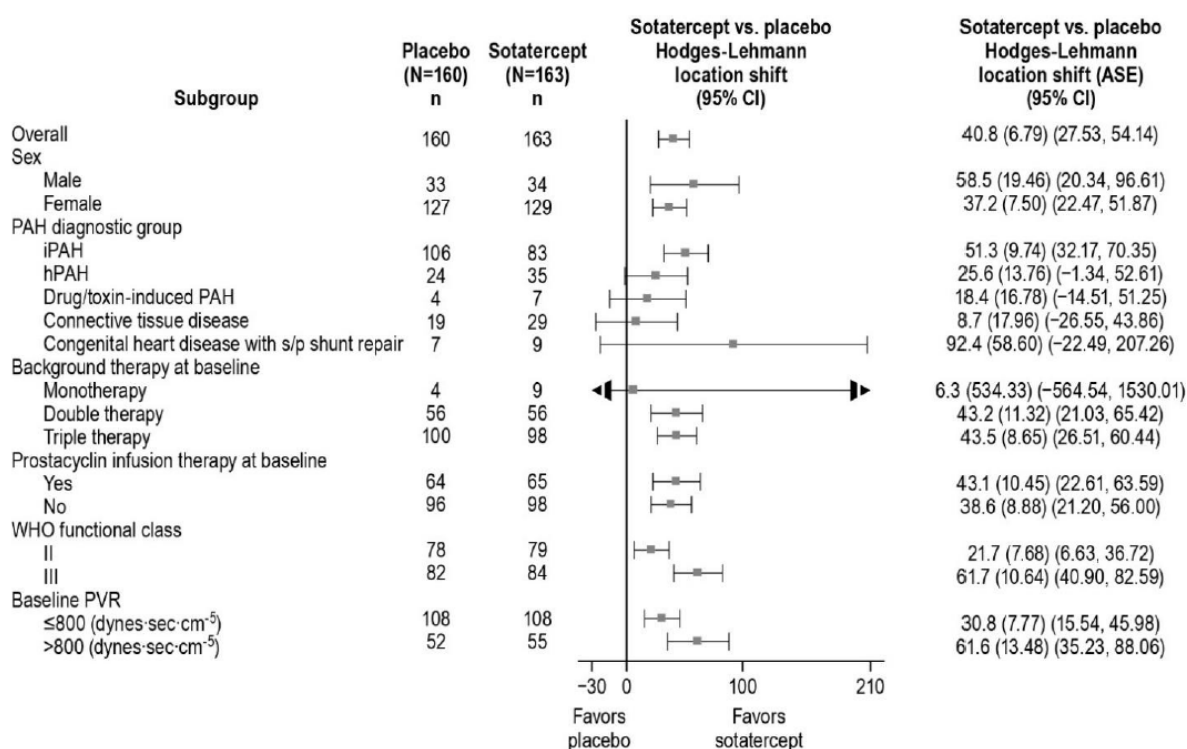


No. at Risk															Sotatercept (N=163)	Placebo (N=160)		
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	no. (%)	
Sotatercept	163	163	163	163	160	157	111	89	60	37	28	15	3	2	2	0	9 (5.5)	42 (26.2)
Placebo	160	156	154	151	146	133	83	59	38	27	16	9	3	2	1	1	2 (1.2)	6 (3.8)
Assessment of first occurrence 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 ≥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 4: Förändring i TTCW hämtad från [6]

Under den 24-veckors långa behandlingsperioden dog sex patienter i placeboarmen och ingen i sotaterceptarmen. Fyra av de sex patienterna dog på grund av hjärtsjukdomar (två hjärtstillestånd, en hjärtchock, en högerkammarsvikt), en patient på grund av sepsis och en på grund av PAH. I uppföljningstiden mellan vecka 24 till data cut-off dog en patient i placebogruppen (COVID-19 lunginflammation) och två i sotaterceptarmen (en akut hjärtinfarkt och en intrakraniell blödning) [6].

Subgruppsanalyser visar att behandling med sotatercept ledde till statistiskt signifikanta förbättringar avseende förändring i 6MWD, PVR och NT-proBNP oberoende av kön, WHO FC vid baslinjen, prostacyclin infusions-, dubbel eller trippelterapi [6]. Figur 5 visar subgruppsanalys avseende 6MWD. Behandling med sotatercept visade en större effekt hos patienter i WHO FC III än WHO FC II men båda grupperna visar en statistisk signifikant effekt.



Figur 5: Subgruppsanalyser avseende medianförändring i 6MWD [6]

Uppföljningsstudien SOTERIA är pågående vid tiden för publicering av detta underlag och företaget har kommit in med resultat från ett datauttag [-----][10]. [---] patienter hade inkluderats i SOTERIA-studien och medianbehandlingstid med sotatercept var [-----] vid denna tidpunkt. Behandlingstiden inkluderar tid i SOTERIA samt i föregående studie. Baslinjekarakteristika för studiedeltagarna [-----].

I ZENITH-studien ingick 172 patienter (86 i varje behandlingsarm). Studien avbröts i förtid på grund av goda resultaten avseende det primära effektmåttet i en förbestämmd interimanalys (planerad efter 59 händelse). Medianuppföljningstid i sotaterceptarmen var då 10,6 månader (0,3 till 26,1 månader) respektive 7,1 i placeboarmen (0,7 till 24,2 månader). Medelålder vid baslinjen var 54,4 år (\pm 14,3 år (SD)) och tiden sedan PAH diagnosen var 7,7 år (\pm 6,2 år). Vid baslinjen var 74,4 procent av deltagare i WHO FC III och 25,6 procent i WHO FC IV. 59,3

procent av studiedeltagare behandlades vid baslinjen med prostacyklin infusionsterapi. 27,9 procent av studiedeltagare behandlades med dubbelterapi och 72,1 procent med trippelterapi. I gruppen som fick sotatercept upplevde 15 patienter (17,4 %) minst en händelse som ingick i TTCW-definitionen, jämfört med 47 patienter (54,7 %) i gruppen som fick placebo. Det innebär att risken för sådana händelser var lägre för de som fick sotatercept, med en hazardkvot på 0,24 (KI 95 %: 0,13 till 0,43; p-värde <0,001). När det gäller dödsfall av alla orsaker, dog sju patienter (8,1 %) i sotaterceptgruppen, jämfört med 13 patienter (15,1 %) i placebogruppen. Skillnaden innebär en hazardkvot på 0,42 (KI 95%: 0,17 till 1,07) vilket inte var signifikant vid interimanalysen (nödvändig p-värde på <0,0021 uppnåddes inte). En patient (1,2 %) i sotaterceptgruppen behövde lungtransplantation och sex (7,0 %) i placebogruppen. Åtta patienter (9,3 %) i sotaterceptarmen blev inlagda på sjukhus på grund av försämrad PAH, jämfört med 43 patienter (50,0 %) i placebogruppen.

I PULSAR-studien behandlades 32 patienter med 0,3 mg/kg sotatercept, 42 med 0,7 mg/kg sotatercept, respektive 32 med placebo. Skillnad i medelvärdsförändring av PVR från baslinjen mellan patienter som behandlades med 0,3 mg/kg sotatercept jämfört med placebo vid vecka 24 var -145,8 dyn*sek*cm⁻⁵ (95 % KI: -241,0 till -50,6; p=0,0003). För patienter som behandlades med 0,7 mg/kg sotatercept jämfört med placebo var skillnaden -239,5 dyn*sek*cm⁻⁵ (95 % KI: -329,3 till -149,7; p-värde <0,001).

Avseende 6MWD var förändring från baslinjen vid vecka 24 58,1 meter (± 9,2 m) för patienter som behandlades med 0,3 mg/kg sotatercept, 50,1 meter (± 8,2 m) för patienter som behandlades med 0,7 mg/kg sotatercept och 28,7 meter (± 9,3 m) i placeboarmen. Skillnad i medelvärdsförändring avseende 6MWD för patienter som behandlades med 0,3 mg/kg sotatercept jämfört med placebo vid vecka 24 var 29,4 meter (95% KI: 3,8 till 55) och 21,4 meter (95 % KI: -2,8 till 45,7) för patienter som behandlades med 0,7 mg/kg sotatercept jämfört med placebo.

NT-proBNP minskade också vid behandling med sotatercept. Skillnaden i medelvärdsförändring avseende NT-proBNP var -931,5 pg/ml (95% Ki: -1353,2 till -509,7 pg/ml) för patienter som behandlades med 0,3 mg/kg sotatercept jämfört med placebo och -651,0 pg/ml (95% KI: -1043,3 till -258,7 pg/ml) för patienter som behandlades med 0,7 mg/kg sotatercept jämfört med placebo.

Fyra patienter i placeboarmen (12 %), tio (31 %) patienter som behandlades med 0,3 mg/kg sotatercept och sju (17 %) som behandlades med 0,7 mg/kg sotatercept visade en förbättring i WHO FC. Två patienter i placeboarmen och en i gruppen som behandlades med 0,7 mg/kg sotatercept hade en händelse med klinisk försämring.

Under uppföljningsperioden randomiserades patienter som hade behandlats med placebo till 0,3 mg/kg eller 0,7 mg/kg sotatercept. Resultaten efter 18 till 24 månader visar att den kliniska effekten av sotatercept var ihållande för patienter som behandlades med sotatercept från studiestart. Patienter som initialt behandlades med placebo visade efter byte till sotatercept en klinisk effekt på liknande nivå som patienter som behandlades med sotatercept från studie-början.

I den placebokontrollerade fas III studien HYPERION undersöktes effekten av behandling med sotatercept i kombination med PAH-basbehandling, hos patienter som nyligen fått diagnosen PAH och som hade en medelhög eller hög risk. Det primära effektmåttet var tiden till död eller försämring av sjukdom. Studien avbröts i förtid på grund av goda resultaten i ZENITH-studien för att möjliggöra behandling av placebogruppen med sotatercept. TLV har inte kännedom om resultaten från HYPERION-studien.

Biverkningar

I STELLAR-studien avbröt 1,8 procent av deltagare på grund av biverkningar behandling med sotatercept jämfört med 3,1 procent i placeboarmen (fram till vecka 24).

De vanligaste rapporterade biverkningar enligt produktresumén är huvudvärk, epistaxis (näsblödning), telangiectasi (spindelkärl), diarré, yrsel, utslag och trombocytopeni. Förhöjt hemoglobin, blödande tandkött, erytem (hudrodnad), klåda vid injektionsstället och förhöjt blodtryck är också vanliga.

De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna var trombocytopeni (låga nivåer av blodplättar, <1 %) och epistaxis (<1 %).

5.2 Övrigt viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Mortalitetsrisken är central parameter för den hälsoekonomiska analysen. Företaget använder studierna från Rosenkranz m. fl. [11] och Boucly m.fl. [12] för att beräkna hur riskklasser är kopplade till överlevnad som används i den hälsoekonomiska analysen.

Rosenkranz m.fl. [11]

Rosenkranz m.fl. är en post-hoc analys av data från COMPERA (Comparative, Prospective, Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension)-databasen utifrån följande kriterier: patienter skulle vara över 18 år, nyligen diagnostiserade med IPAH och inte ha fått behandling tidigare. Risken bedömdes genom ESC/ERS-4-strata riskmodellen. Bland annat analyserades hur överlevnad är kopplat till riskklassificering vid diagnos och vid första uppföljning samt med och utan komorbiditet. 1120 patienter med IPAH ingick i studien, varav 19 procent utan komorbiditet, 57 procent med en till två komorbiditeter och 24 procent med tre till fyra komorbiditeter. Som komorbiditeter räknades i studien hypertoni (högt blodtryck), kranskärtsjukdom, diabetes mellitus och en BMI på minst 30 kg/m². Riskbedömningen med fyra-strata modellen förutsåg överlevnad oavsett komorbiditet. Riskbedömning vid första uppföljningsbesök korrelerade bättre med överlevnad än riskbedömning vid diagnostillfälle. Ett undantag var patienter som hade låg eller intermediär-låg risk vid diagnos samt patienter som hade låg eller intermediär-låg risk samt komorbiditet, där visade patienter med låg och intermediär-låg risk mortalitet på samma nivå.

Boucly m.fl. [12]

Boucly m.fl. är en registerstudie som liknar studien från Rosenkranz m.fl.. I studien ingick 2879 patienter (data vid uppföljningsbesök från 2082 patienter) med PAH. Data kommer från den franska PH registret. Patienter från alla PAH subgrupper ingick i studien bland annat 38 procent av studiedeltagare med IPAH och 27 procent med PAH associerat med bindvävssjukdom. Medianuppföljningstid var 2,25 år och 38 procent av studiedeltagare dog under uppföljningstiden. Studien visar att överlevnad korrelerar med riskklassen. Skillnaden i överlevnad mellan de fyra riskstadierna skiljer sig ännu mer om riskbedömningar genomfördes vid uppföljningsbesök jämfört med riskbedömning vid diagnostillfälle.

TLV:s diskussion

STELLAR och de andra kliniska studierna visar att tillägg av sotatercept till PAH-basbehandling leder till funktionella och hemodynamiska förbättringar samt till positiv påverkan på sjukdomens progression jämfört med placebo.

Jämfört med en genomsnittlig svensk PAH-patient var patienter i STELLAR-studien något yngre och behandlades med fler läkemedel. I det svenska PAH och Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) registret (SPAHR) framgår att medianåldern är 65 år för kvinnor och 69 år för män vid diagnostillfälle samt att 68 procent är kvinnor. 70 procent av patienterna i Sverige är vid diagnos i WHO FC III och 19 procent WHO FC II enligt registret (gäller patienter som diagnostiserades mellan 2018 och 2023) [2]. 27 procent av samtliga PAH-patienter som diagnostiserades mellan 2016 och 2023 behandlades ett år efter diagnos med monoterapi, 53 procent med dubbelterapi och 15 procent med trippelterapi [13]. I STELLAR-studien var patienterna antingen i WHO FC II eller III men genomsnittlig tid sedan diagnos var 8,8 år vilket tyder på att deltagarna hade en avancerad sjukdom. Enligt TLV:s kliniska expert hade patienterna i STELLAR-studien troligen inte mild PAH sjukdom då alla hade PVR

på minst fem WU. Minskat PVR är en markör för effektiv behandling av PAH och minskad svårighetsgrad av sjukdomen. I klinisk praxis har en PVR på tre WU eller mer uppfattats som gräns för att bedöma om värdet ligger över det som anses vara normalt. Enligt TLV:s kliniska expert har denna gräns även uppdaterats till två WU. Trots detta anser TLV att resultaten från STELLAR-studien är överförbar till svensk kontext eftersom subgruppsanalyser avseende förändring i 6MWD, PVR och NT-proBNP visar att resultaten är kliniskt relevanta oavsett kön, FC och PAH-basbehandling med dubbel- eller trippelterapi.

Enligt EMA nådde alla subgrupper en klinisk relevant effekt [14]. I några subgrupper ingick få patienter, bland annat i subgruppen som behandlades med monoterapi samt i vissa undergrupper av PAH, varför ingen statistisk signifikant skillnad kunde visas i dessa subgrupper. Enligt EMA visades för patienter med APAH förknippad med bindvävsjukdom mindre klinisk effektfördel även för behandling med andra PAH-läkemedel och detta antas vara på grund av underliggande komorbiditet som PAH associerad med bindvävsjukdom innebär [14].

Enligt EMA var STELLAR-studien inte designad för att studera effekten av sotatercept på mortalitet [14]. Enligt EMA var det primära effektmåttet förändring av 6MWD, acceptabelt förutsatt att indikationen begränsades till förbättring av fysisk arbetsförmåga. Effektmåttet förändring av 6MWD överensstämmer med CHMP:s riktlinjer avseende design av kliniska studier för läkemedel avsedda för behandling av PAH. Enligt EMA innebär en klinisk relevant förbättring avseende 6MWD cirka 20 meter eller mer medan meta-analysen från Moutchia m.fl. [15] uppger 33 m som klinisk relevant förbättring (baserat på åtta randomiserade kliniska studier och validering med "Pulmonary Hypertension Association Registry"). Båda uppnås i STELLAR-studien i sotaterceptarmen.

För en bredare indikation krävs enligt EMA mer "hårda" kliniska resultat, såsom tid till död eller klinisk försämring (TTCW). Den nyligen publicerade ZENITH-studien har tillkommit sedan Winrevairs godkännande. I STELLAR-studien ingick i definitionen av TTCW händelser som EMA ansåg vara beroende av lokal klinisk praxis och således olämpliga. EMA:s kritik avser händelserna "patienten listas för lung- och/eller hjärttransplantation, behov av att initiera räddningsterapi med en godkänd PAH-basbehandling, behov av att öka dosen av prostacyklininfusion med 10 procent eller mer och behov av förmaksseptostomi". Post-hoc analysen enligt EMA:s kriterier, det vill säga utan händelse "behov av att initiera räddningsterapi med en godkänd PAH-basbehandling och behov av att öka dosen av prostacyklininfusion med 10 procent eller mer" visade en hazardkvot på 0,274 (95 % KI: 0,129 till 0,582) för sotatercept jämfört med placebo. Ingen patient i studien var i behov av förmaksseptostomi och endast två, en i varje arm, listades för lung- eller/och hjärttransplantation varför EMA ansåg att denna hazardkvot är rimlig. EMA hänvisar även att osäkerhet avseende Winrevairs effekt på överlevnad föreligger eftersom enskilda komponenter som ingick i TTCW inte utvärderades som separata effektmått [14]. I ZENITH-studien var definitionen av TTCW enligt EMA:s kriterier och resultaten i nivå med resultaten från STELLAR-studien efter post-hoc analysen med EMA:s kriterier (HR 0,24 jämfört med 0,274) vilket bekräftar pålitlighet av resultaten och minskar osäkerheterna.

Registerstudier från Rosenkranz m.fl. och Boucly m.fl. visar att överlevnad korrelerar med riskklassificering enligt ESC/ERS 4-strata riskmodell. Att patienter som hade låg eller intermediär-låg risk vid diagnos samt patienter som hade låg eller intermediär-låg risk samt komorbiditet visade mortalitet på samma nivå vid låg och intermediär-låg risk kan bero på ett mindre antal patienter i dessa grupper i studien. En svaghet i studien från Rosenkranz m.fl. är att endast patienter med IPAH ingick i studien. Däremot visar studien att riskprediktion fungerar även för patienter med komorbiditet (hypertoni, kranskärlsjukdom, diabetes och BMI på minst 30). Enligt SPAHR är komorbiditetsbördan hos svenska patienter hög, bland annat har knappt hälften av svenska PAH patienter hypertoni [2].

Enligt ESC/ERS är ettårs mortalitetsrisken för patienter med låg risk enligt 4-strata riskmodellen 0-3 procent, respektive 2-7 procent för patienter med intermediär-låg risk, 9-19 procent för patienter med intermediär-hög risk och >20 procent för patienter i hög riskgruppen [3].

STELLAR-studien hade vissa begränsningar. Den inkluderade endast patienter i WHO FC II och III, och patienter med PAH orsakad av bindvävssjukdom, hjärtfel och läkemedelsassocierade tillstånd var underrepresenterade. Endast patienter med ett lungkärlmotstånd (PVR) på minst fem WU inkluderades. Enligt EMA användes ett PVR-värde på minst fem WU för att inkludera en studiepopulation med symtomatisk PAH. Med tanke på sotaterceptets verkningsmekanism, som förväntas förbättra remodelering av lungartärväggarna och därmed sänka PVR, bör behandlingen enligt EMA inte utesluta patienter med PVR mellan tre och fem WU. Beslutet att använda sotatercept i denna grupp bör fattas av den behandlande läkaren [14].

Resultaten i PULSAR- och STELLAR-studien är jämförbara med undantag avseende förändring i 6MWD och NT-proBNP. Framför allt var förändring avseende 6MWT i placebogrupperna i PULSAR-studien större än i STELLAR-studien. Studieresultaten är dock inte helt jämförbara, trots liknande baslinjekarakteristika av studiedeltagare, eftersom i fas II-studien PULSAR jämfördes medelvärdsförändringar medan i fas III-studien STELLAR medianförändringar.

TLV konstaterar att PULSAR-, STELLAR- och ZENITH-studierna visar att sotatercept som tillägg till PAH-basbehandlingen har en klinisk effektfördel jämfört med ingen tilläggsbehandling efter 24 veckors behandling (respektive 10,6 månader i sotaterceptarmen i ZENITH-studien). Det finns osäkerhet kring långtidseffekten eftersom SORTERIA-studien fortfarande pågår. Preliminära, opublicerade resultat visar att effekten troligen är [-----]. Dessutom finns det osäkerhet kring överlevnad, även om STELLAR- och ZENITH-studierna visar en signifikant effektfördel för sotaterceptarmen jämfört med placebo avseende TTCW.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att effekten av sotatercept som tillägg till PAH-basbehandling vid behandling av PAH är bättre jämfört med inget tillägg till PAH-basbehandling avseende funktionella förbättringar (bland annat 6 minuters gångavstånd och WHO funktionsklass), sjukdomens progression (TTCW) och hemodynamisk förbättring (NT-proBNP och pulmonell vaskulär resistens).

Osäkerhet föreligger avseende långtidseffekten och sotaterceptets effekt på överlevnad. Detta mot bakgrund att uppföljningsstudien SOTERIA är pågående och publicerade långtidsdata saknas. Avseende TTCW visade STELLAR- och ZENITH-studier en effektfördel i sotaterceptarmen jämfört med placeboarmen, dock saknas död som separat effektmått i STELLAR-studien och i ZENITH-studien nåddes ingen signifikant skillnad på detta effektmått. Studier från Rosenkranz m.fl. samt Boucly m.fl. visar att indelningen av patienter enligt 4-strata riskmodellen är kopplat till mortalitetsrisk.

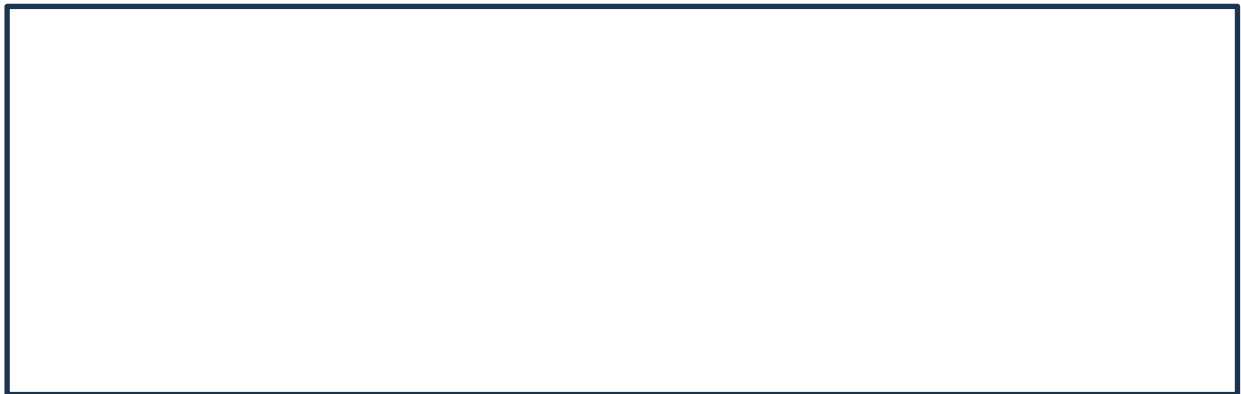
6 Hälsoekonomi

6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell där kostnader och effekter (kvalitetsjusterade levnadsår) för behandling med Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling jämförs med inget tillägg till PAH-basbehandling. Den utvärderade patientpopulationen är vuxna patienter med PAH och WHO-funktionsklass (FC) II till III.

Företaget anför att behandling med Winrevair motverkar den remodellering av lungartärvägarna som är central i PAH och därmed underlättas blodcirkulationen och den utslitande effekten på hjärtat och lungorna begränsas. I modellen antas att behandling med Winrevair ger en förbättrad livskvalitet och lägre mortalitet.

Den hälsoekonomiska modellen består av fem hälsotillstånd (Figur 6). Fyra av dessa är baserade på en klassificering av sjukdomens svårighetsgrad och risk för progression (låg risk, medel-låg risk, medel-hög risk, hög risk). I modellen antas hälsotillståndet för låg risk vara förknippad med högst livskvalitet och lägst kostnader medan hög risk är förknippad med lägst livskvalitet och högst kostnader. Vidare finns ett hälsotillstånd för patienter som genomgått lungtransplantation och ett tillstånd för död.



Figur 6: Företagets hälsoekonomiska modellstruktur

Vid modelleringsstart fördelas patientkohorten mellan de fyra hälsotillstånden enligt data från den kliniska prövningen STELLAR (se Tabell 4). Vidare finns möjlighet att justera baslinjekarakteristika med utgångspunkt från det svenska PAH och CTEPH registret (SPAHR). I varje modellcykel finns en sannolikhet för övergång från nuvarande hälsotillstånd till något av de andra. Övergångar sker i första hand till närliggande hälsotillstånd. I modellen antas att levertransplantation endast sker från hälsotillstånden medel-hög risk och hög risk. Risken för död (mortalitetsrisken) har tre komponenter. Dels antas förhöjd mortalitetsrisk för vart och ett av de tre högre hälsotillstånden jämfört med tillståndet låg risk; dels appliceras en behandlingsspecifik riskreduktion på patienter i Winrevairarmen och slutligen appliceras en bakgrundsmortalitet baserad på överlevnadsdata för den allmänna befolkningen.

I modellen är andelen kvinnor [-----] och startåldern [-----] baserat på STELLAR-studien. Även här finns möjlighet att justera med utgångspunkt från det svenska registret SPAHR. Tidshorisonten är 30 år i företagets grundscenari. Cykellängden följer de planerade behandlingstillfällena i STELLAR-studien med en första cykel på tre veckor, en andra cykel på nio veckor och därefter tolv veckors cykellängd. Från cykel fyra och framåt extrapoleras resultaten för behandlingstillfälle tre med metoden LOCF (last observation carried forward). Halvcykelkorrigering används så att förflyttningar mellan hälsotillstånd antas ske mitt i aktuell cykel. Alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

Tabell 4: Baslinjekarakteristika för populationen analyserad i den hälsoekonomiska modellen

Baslinjekarakteristiska	Enligt SPAHR	Enligt studien STELLAR*
Ålder	61,0 år	[-----]
Andel kvinnor	71,1%	[-----]
Låg risk	17,8%	[-----]
Medel-låg risk	41,8%	[-----]
Medel-hög risk	34,5%	[-----]
Hög risk	5,8%	[-----]

*Företaget använder data från studien STELLAR i sitt grundscenari och TLV använder data från SPAHR i sitt grundscenari.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Detta mot bakgrund av att TLV anser att modellstrukturen speglar sjukdomsförloppet, då indelningen i riskklasser med tillhörande antaganden om livskvalitet och mortalitet på ett rimligt sätt fångar progressionen i sjukdomstillståndet.

Företaget antar baslinjekarakteristika (startålder, kön, fördelning i riskklasser) för den analyserade kohorten enligt vad som gällde i studien STELLAR. TLV justerar dessa till svenska förhållanden enligt vad som redovisas i det svenska registret SPAHR.

Data för hälsotillståndet ”post lung/heart transplant” verkar komma från enbart lungtransplantationer varför benämningen ”post lung transplant” bedöms mer relevant.

6.1.1 Klinisk effekt

Den kliniska studien STELLAR utvärderar effekten av Winrevair utifrån ett primärt och nio sekundära effektmått enligt beskrivningen i avsnitt 5.1. Studien visar signifikant bättre effekt för Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling jämfört med placebo som tillägg, för samtliga kliniska effektmått med undantag för en av dimensionerna av livskvalitetsmättet PAH-SYM-PACT.

De fyra risk-baserade hälsostadierna utgår från en risk-klassificering som inkluderar WHO funktionsklass, resultat på 6MWD samt BNP och NT-proBNP nivåer enligt Tabell 5 [16]. Klassificeringen sätts utifrån medelvärdet av de fyra uppnådda delpoängen avrundat till närmaste heltal. Riskpoäng <1,5 ger klassificering låg risk, 1,5-2,5 ger medel-låg risk, 2,5-3,5 ger medel-hög risk och >3,5 ger hög risk.

Tabell 5: Kriteria för PAH-riskklassificering

Variabel	1 poäng	2 poäng	3 poäng	4 poäng
WHO FC	I eller II		III	IV
6MWD, m	>440	440-320	319-165	<165
BNP, ng/L	<50	50-199	200-800	>800
NT-proBNP, pg/mL	<300	300-649	650-1100	>1100

Progression

Övergångssannolikheter mellan de olika hälsotillstånden har beräknats separat för varje behandlingsarm utefter vad som observerades i studien STELLAR (se Tabell 6). Data finns registrerat vid vecka 3 (skillnaden mellan data från detta besök och baslinjedata används vid övergångar efter den första modellcykeln vid tre veckor efter baslinjen), vecka 12 (används vid övergångar efter den andra och tredje cykeln) samt efter vecka 24 (används vid övergångar efter den fjärde till sjätte cykeln). Övergångssannolikheterna från det sista besökstillfället används i följande cykler (extrapoleras).

Tabell 6: Övergångssannolikheter i den hälsoekonomiska modellen (endast data för vecka 24 och framåt visas)

Winrevair + PAH basbehandling	Låg risk	Medel-låg risk	Medel-hög risk	Hög risk (*)
Låg risk	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Medel-låg risk	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Medel-hög risk	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Hög risk	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
PAH basbehandling	Låg risk	Medel-låg risk	Medel-hög risk	Hög risk
Låg risk	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Medel-låg risk	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Medel-hög risk	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Hög risk	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

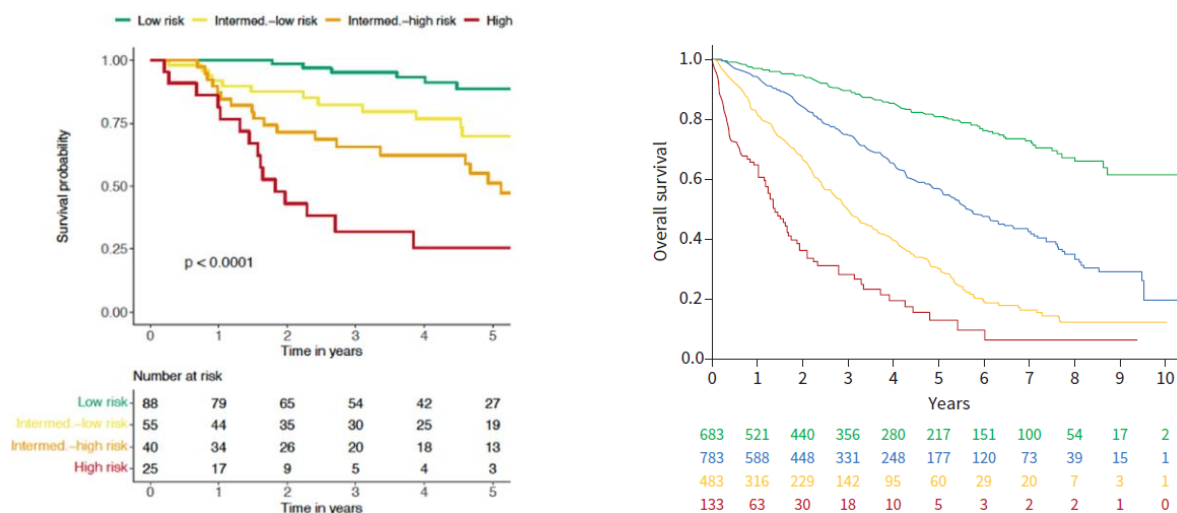
(*) I övergången mellan den första och andra cykeln finns en sannolikhet att patienter i Winrevair-armen progredierar till tillstånd hög risk. Från och med den andra övergången är denna sannolikhet [-----].

Mortalitet

Hälsotillstånd med en högre riskklassificering antas i modellen vara kopplad till en högre mortalitetsrisk (Tabell 7). Analysen är gjord med en parametrisk regressionsmodell applicerad på två uppsättningar data från COMPERA-registret [11, 12, 16]. Kaplan-Meierkurvor för respektive uppsättning redovisas i Figur 7. Analysen använder patienter med låg risk som referensgrupp och skattade hazardkvoter redovisas för övriga patientgrupper relativt till patientgruppen med låg risk. I såväl företagets som TLV:s grundscenario används riskerna från Rosenkrantz m.fl. medan riskerna från Boucly m.fl. utvärderas i känslighetsanalyser. Skillnaderna dem emellan är dock små.

Tabell 7: Mortalitetrisk i modellens fyra hälsostadier

Riskklass	Mortalitetrisk (HR) från Rosenkrantz m.fl. [11]	Mortalitetrisk (HR) från Boucly m.fl. [12]
Låg risk	[-----]	[-----]
Medel-låg risk	[-----]	[-----]
Medel-hög risk	[-----]	[-----]
Hög risk	[-----]	[-----]



Figur 7: Kaplan-Meier kurvor från Rosenkrantz m.fl. (vänster) [11] och Boucly m.fl. (höger) [12] för överlevnad stratifierad utefter riskklassificering

Företaget anför dock att mortalitet enbart kopplad till riskklassificering underskattar den totala mortaliteten utifrån de resultat som redovisas för utfallsmåttet tid till död eller klinisk försämring (TTCW) i STELLAR-studien. Företaget adderar därför en behandlingsspecifik mortalitet utifrån en hazardkvot på [-----] (95% KI: 0,05 till 1,19) för Winrevair jämfört med placebo och adderar den till den totala mortaliteten [17].

Tillkommer gör även bakgrundsmortalitet skattad från överlevnadstabeller för den allmänna populationen. Ekvation 1 visar alla tre komponenter som ingår i företags skattning av mortalitet.

Ekvation 1: Mortaliteten skattas som en summa av tre komponenter

$$mortalitet_{total} = mortalitet_{riskklass} + mortalitet_{behandling} + mortalitet_{bakgrund}$$

Behandlingsavslut

Den hälsoekonomiska modellen möjliggör analys av hur antaganden om behandlingsavslut påverkar resultaten. Företaget antar att frekvensen av behandlingsavslut är noll motiverat av att frekvensen av behandlingsavslut är låg i denna patientgrupp. Företaget noterar också att deras antagande är konservativt.

TLV:s diskussion

Utöver bakgrundsmortaliteten och mortaliteten kopplad till riskklass adderar företaget en behandlingsspecifik mortalitet motsvarande en [-----]. Valet av värdet [-----] är inte tydligt motiverat annat än att företaget vill att modellen resulterar i en total mortalitet som motsvarar data från den kliniska studien. Beroende på vilken tidpunkt som väljs för validering kommer resultatet se olika ut och företaget antas här valt en tidpunkt långt fram i förloppet.

TLV har genomfört en validering av hur mortaliteten i modellen överensstämmer med resultaten i studien STELLAR. Denna validering är dokumenterad i ett appendix. Baserat på denna validering justerar TLV företags antagande om en behandlingsspecifik mortalitet från motsvarande en hazardkvot på [-----] till 0,60.

TLV noterar att modellens skattning av femårsöverlevnad för patienter i jämförelsearmen är cirka [---] procent. Detta är i närheten av värdet [---] procent för PAH-patienter i Sverige[2].

TLV har analyserat andel behandlingsavslut som motsvarar vad som redovisats i studien STELLAR ([---] av patienterna antas avsluta behandling varje [---] veckor). Denna analys medför en lägre kostnad per vunnet QALY vilket stödjer företags påstående att ett antagande om noll behandlingsavslut är konservativt. Varför behandlingsavslut leder till en lägre kostnad per vunnet QALY är inte uppenbart. Möjligen kommer detta av att patienter som avslutar behandling börjar progrediera från ett hälsotillstånd med låg risk och i viss utsträckning stannar där även efter att behandlingen tas bort. Detta kan medföra att en indirekt behandlingseffekt antas kvarstå även då läkemedelskostnaden är borttagen, med en lägre kostnad per vunnet QALY som följd.

TLV:s bedömning: Företags hantering av mortalitet i modellen baseras på det kliniska effektmåttet TTCW (tid till död eller klinisk försämring). Detta används som ett surrogatmått för mortalitet under antagandet att klinisk försämring innebär en ökad mortalitetsrisk. TLV bedömer att TTCW är ett relevant surrogatmått som kan användas för att beskriva progression hos patienter med PAH men noterar att studiens korta uppföljningstid gör valideringen godtycklig och osäker.

Den mortalitet som redovisas i modellen är en summa av bakgrundsmortalitet, mortalitet kopplad till riskklass och behandlingsspecifik mortalitet. Mortaliteten kopplad till riskklass är hämtad från en studie av Rosenkrantz m.fl.. TLV bedömer att riskerna som redovisas i studien är rimliga och baseras på en patientpopulation tillräckligt lik den population som läkemedlet kan förväntas användas av i Sverige. Företaget motiverar tillägget av en behandlingsspecifik mortalitet med att modellen, utan denna adderade komponent, underskattar mortaliteten som redovisad via TTCW i den kliniska studien. TLV:s validering ger stöd för en behandlingsspecifik mortalitetskomponent men TLV justerar företags antagande från [---] till 0,60 i grundscenariot. Detta bedöms medföra en god överensstämmelse mellan den redovisade totala

mortaliteten i modellen och resultaten från studien STELLAR för tid till död eller klinisk försämring. Alternativet att validera mortaliteten i modellen utifrån resultaten för enbart död resulterar i en hazardkvot på cirka 0,44. Detta alternativ utvärderas i en känslighetsanalys liksom alternativet att mortalitetsrisken helt tas bort (justeras till 1,0). TLV noterar att de mortalitetsantaganden som görs får stora effekter på den mortalitet modellen redovisar och att dessa antaganden baseras på studiedata med kort uppföljningstid.

TLV utvärderar också antagande om behandlingsavslut enligt studien STELLAR i en känslighetsanalys.

6.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikter för de fyra riskbaserade hälsotillstånden samt för tillståndet ”Efter lungtransplantation” togs fram med EQ-5D-5L data insamlade i STELLAR-studien. Därefter har en USA-specifik mappningsalgoritm använts för att omvandla data till livskvalitetsvikter (se Tabell 8 [18]). Antalet patienter med hög risk som inkluderades var litet och företaget väljer att använda en skattning baserad på ett antagande att livskvaliteten avtar linjärt med ökad risk.

Tabell 8: Livskvalitetsvikter för hälsotillstånd

Hälsotillstånd	Värde	Variation (SE)	Referens
Låg risk	[---]	[---]	[---]
Medel-låg risk	[---]	[---]	[---]
Medel-hög risk	[---]	[---]	[---]
Hög risk	[---]	[---]	[---]
Efter lungtransplantation	[---]	[---]	[---]

I modellen antas ett livskvalitetsavdrag för icke-orala läkemedel, kliniska händelser såsom PAH-relaterad sjukhusinläggning, lungtransplantation och tillståndet ”Efter lungtransplantation” (Tabell 9). Vidare appliceras livskvalitetsavdrag för vissa biverkningar enligt Tabell 10.

Tabell 9: Livskvalitetsavdrag för läkemedelsintag och kliniska händelser

Parameter	Avdrag	Duration	Referens
Intravenös injektion	[---]	[---]	[---]
Subkutan injektion	[---]	[---]	[---]
Intravenös infusion	[---]	[---]	[---]
Subkutan infusion	[---]	[---]	[---]
Inhalerat eller oralt läkemedel	[---]	[---]	[---]
PAH-relaterad sjukhusinläggning	[---]	[---]	[---]
Lungtransplantation	[---]	[---]	[---]
Efter lungtransplantation	[---]	[---]	[---]

Tabell 10: Livskvalitetsavdrag för biverkningar

	Avdrag	Duration	Referens
Epistaxis	[---]	[---]	[---]
Yrsel	[---]	[---]	[---]
Telangiektasi	[---]	[---]	[---]

TLV:s diskussion:

Det är rimligt att ett försämrat hälsotillstånd är förknippad med lägre livskvalitet. Skillnaden i livskvalitetsvikt mellan hög risk och låg risk, som har stor påverkan på modellresultaten. Vidare anser TLV att det låga antalet patienter i tillstånd hög risk motiverar företaget att göra ett linjärt antagande avseende livskvalitetsvikten för detta tillstånd. Det är vidare positivt att företaget har uppmätt EQ-5D i de kliniska studierna.

Några av avdragen kan ifrågasättas eftersom avdraget för intravenös infusion är höga [---] medan avdraget för biverkningarna är jämförelsevis små. Dessa har dock mindre betydelse för modellresultaten.

TLV:s bedömning: PAH är associerad med försämrad livskvalitet jämfört med den allmänna befolkningen. TLV bedömer att det är rimligt att anta att den hälsorelaterade livskvaliteteten kan kopplas till riskklassificeringen i modellens hälsotillstånd och bedömer att den EQ-5D baserade analys som redovisas är lämplig att använda för att skatta livskvalitetsvikterna. TLV noterar att värdet för hälsotillståndet låg risk är skattat till 0,89 (ett högt värde jämfört med vad som normalt brukar antas för den allmänna befolkningen) och utvärderar påverkan av detta på modellresultaten i en känslighetsanalys. TLV utvärderar i en känslighetsanalys även alternativet att använda data från STELLAR för estimering av livskvaliteten för patienter med hälsotillståndet hög risk, i stället för företagets antagande om linjäritet.

6.2 Kostnader

6.2.1 Läkemedelskostnader

Winrevair

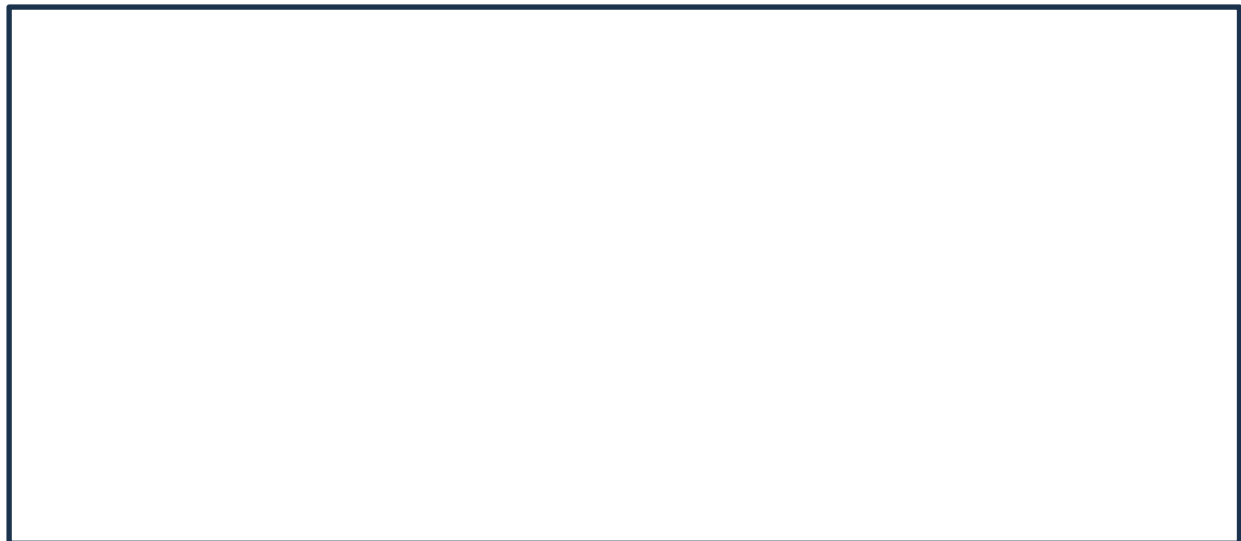
Angett pris för Winrevair är 73 624,40 kronor (AUP) för en vial innehållande 45 mg och 98 165,87 kronor för en vial innehållande 60 mg. Winrevair doseras med 0,3 mg/kg kroppsvikt som startdos och med 0,7 mg/kg kroppsvikt var tredje vecka från andra dosen och framåt. Läkemedelskostnaden per person och år beror av kroppsvikten samt på antaganden om huruvida kassation kan undvikas eller inte (se Tabell 11).

Tabell 11: Läkemedelskostnad Winrevair per patient och år, AUP, SEK

Patientvikt (kg)	Läkemedelsåtgång (mg)		Läkemedelskostnad per patient och år (*)	
	Startdos	Underhållsdos	Med kassation	Utan kassation
50	[---]	[---]	[---]	[---]
60	[---]	[---]	[---]	[---]
70	[---]	[---]	[---]	[---]
80	[---]	[---]	[---]	[---]
90	[---]	[---]	[---]	[---]
100	[---]	[---]	[---]	[---]
110	[---]	[---]	[---]	[---]
120	[---]	[---]	[---]	[---]

(*) För andra och följande år blir kostnaden [---] högre då underhållsdos appliceras hela tiden

Företaget antar att patienters vikt följer fördelningen som observeras i studien STELLAR med medianvikt 68 kg (minimum 38, maximum 141 kg). Läkemedelsåtgången inklusive kassation illustreras för underhållsdosen 0,7 mg/kg kroppsvikt i Figur 8.



PAH-basbehandling

Läkemedelskostnader för patienter som behandlas med PAH-basbehandling redovisas i Tabell 12. Kostnaderna appliceras i modellen såväl för patienter på behandling med Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling samt för patienter på endast PAH-basbehandling. Läkemedelskostnaden varierar mellan patienter beroende på vilken PAH-basbehandling som appliceras och beroende på hälsotillståndets svårighetsgrad (riskklass), se Tabell 13.

Tabell 12: Läkemedelskostnad PAH-basbehandling, AUP, SEK

Läkemedel (läkemedelsklass)	Administrationsätt	Dosering per dygn	Styrka	Antal per förpackning	Kostnad per förpackning [24, 25]
Bosentan (ERA)	Oral	250 mg	125 mg	56	7748,50 kr
Ambrisentan (ERA)	Oral	5-10 mg	5 mg	30	161,50 kr
Macitentan (ERA)	Oral	10 mg	10 mg	30	27 820,63 kr
Sildenafil (PDE-5i)	Oral	60 mg	20 mg	100	411,79 kr
Tadalafil (PDE5-i)	Oral	40 mg	20 mg	56	1 598,50 kr
Riociguat (sGC)	Oral	7,5 mg	2,5 mg	84	23 359,83 kr
Treprostnil (PRO)	Intravenös infusion	3,7 mg	1,0 mg	20	5 299,78 kr
Treprostnil (PRO)	Subkutan infusion	3,7 mg	1,0 mg	20	5 299,78 kr
Iloprost (PRO)	Inhalation	18,8 µg	0,020 mg	168	26 003,18 kr
Selexipag (PRA)	Oral	3,2 mg	1,6 mg	60	36 100,46 kr

Tabell 13: Läkemedelskostnad basbehandling per patient och år, AUP, SEK

Hälsotillstånd	Kostnad år 1		Kostnad följande år	
	Läkemedel	Administration	Läkemedel	Administration
Låg risk	[---]	[---]	[---]	[---]
Medel-låg risk	[---]	[---]	[---]	[---]
Medel-hög risk	[---]	[---]	[---]	[---]
Hög risk	[---]	[---]	[---]	[---]

(*) För patienter i Winrevair-armen antas en lägre kostnad för patienter i hälsotillstånd hög risk (respektive [---] för läkemedelskostnad och [---] för administrationskostnad).

6.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för uppföljning, sjukhusinläggningar, transplantation, vård i livets slutskede samt för behandling av biverkningar beaktas alla i modellen och redovisas i Tabell 14 och Tabell 15. Dessa kostnader har begränsad inverkan på resultaten; i Winrevair-armen utgör de endast 1,2 procent av den skattade totalkostnaden (i jämförelsearmen cirka 33,4 %).

Tabell 14: Kostnad för vård och övrigt resursutnyttjande per patient och år, AUP, SEK

Resurs	Enhets-kostnad	Källa	Årlig frekvens (%)			
			Låg risk	Medel-låg risk	Medel-hög risk	Hög risk
EKG 24 h	2 763 kr	[26]	23 %	23 %	46 %	46 %
BNP	179 kr	[27]	23 %	23 %	46 %	46 %
6MWD	1121 kr	[26]	23 %	23 %	46 %	46 %
WHO FC	2 139 kr	Se ovan	23 %	23 %	46 %	46 %
Hjärtkateteri-sering	6 152 kr	Se ovan	23 %	23 %	46 %	46 %
Ultraljud hjärta (UCG)	1 579 kr	Se ovan	23 %	23 %	46 %	46 %
Sjukhusin-läggning (PAH)	9 440 kr	Se ovan	4,3%	4,3%	8,7%	13%
Lungtrans-plantation	1 443 579 kr	[28]				
Kostnad för vård i livets slutskede	121 346 kr	[26]				

Tabell 15: Kostnad för biverkningar per patient och år, AUP, SEK

Biverkningar			
Biverkning	Enhetskostnad	Källa	Årlig frekvens
Epistaxis	40 681 kr	[26]	88 %
Yrsel	5 849 kr	Se ovan	64 %
Telangiektasia	6 809 kr	Se ovan	61 %

6.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har inkluderat indirekta kostnader i form av produktivitetsförluster som resultat av sjukdomen och dessa kostnader redovisas i Tabell 16. Förmågan att arbeta antas sjunka med ökande svårighetsgrad (riskklassificering) för tillståndet. Kostnaden baseras på antagandet att lönen för PAH-patienter följer den genomsnittliga lönekostnaden i Sverige skattad till 38,300 kr per månad plus 31,42 procent arbetsgivaravgift [29].

Tabell 16: Kostnader för produktivitetsförluster

Hälsotillstånd	Produktivitetsförlust	
	% av full kapacitet	Årlig kostnad
Låg risk	100 %	0 kr
Medel-låg risk	25 %	151 002 kr
Medel-hög risk	75 %	453 005 kr
Hög risk	0 %	604 006 kr
Efter lungtransplantation	100 %	0 kr

TLV:s bedömning: Läkemedelskostnaden för Winrevair samt administration av läkemedlet är de största kostnadsposterna i modellen. Kostnaden för läkemedlet uppgår till 26,6 miljoner kronor över modellens tidshorisont (livstid från startåldern 61 år för en genomsnittspatient), vilket motsvarar under 2,0 miljoner kronor per patient och år. Företaget har inkluderat kostnader för kassation vilket TLV bedömer som rimligt.

TLV följer sin praxis och beaktar inte indirekta kostnader i grundscenariot. TLV analyserar en patient med TLV:s standardvikt 70 kg i en känslighetsanalys och de indirekta kostnadernas påverkan på modellresultaten utvärderas också i en känslighetsanalys.

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling, jämfört med inget tillägg till PAH-basbehandling, till cirka 2,3 miljoner kronor.

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling, jämfört med inget tillägg till PAH-basbehandling, till cirka 3,2 miljoner kronor.

7.1 Företagets grundscenario

7.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Modelleringshorisont 30 år
- Baslinjekarakteristika följer den kliniska studien STELLAR
 - Andelen kvinnor är [---] och ålder vid behandlingsstart är [---]
 - Fördelningen av kohorten i riskklasser följer STELLAR-studien
- Hälsostadiemortalitet antas i enlighet med studien av Rosenkrantz m.fl.[11]
- En behandlingsspecifik mortalitet på [---] antas för Winrevair jämfört med placebo och adderas till den totala mortaliteten
- Indirekta kostnader inkluderas

7.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling, jämfört med inget tillägg till PAH-basbehandling, till cirka 2 331 000 kronor med en livskvalitetsvinst på cirka 10,8 QALY.

Tabell 17: Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Winrevair + PAH-basbehandling	PAH-Basbehand- ling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	[---]
Administrationskostnader läkemedel	[---]	[---]	[---]
Övriga sjukvårdskostnader	[---]	[---]	[---]
Indirekta kostnader	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	[---]
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	[---]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 330 698 kr

7.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Enligt företagets känslighetsanalyser har modellens tidshorisont samt modelleringsperspektivet störst påverkan på resultatet.

Företaget har även genomfört en analys där andelen patienter som avbryter behandling med Winrevair antas vara [--] procent årligen och där selexipag inte längre antas ingå i PAH bakgrundsbehandling för patienter på Winrevair (se även avsnitt 4). Dessa ändringar medför en lägre kostnad per vunnet QALY enligt Tabell 18.

Tabell 18: Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		[---]	[---]	2 330 698 kr
Källa för baslinjekarakteristika (STELLAR)	SPAHR	[---]	[---]	2 444 808 kr
Frekvens av sjukhusinläggningar (KOL)	COMPERA	[---]	[---]	2 322 455 kr
Livskvalitetsvikt för tillstånd Hög risk (linjäranpassning)	STELLAR data	[---]	[---]	2 365 854 kr
Parametrisk modell för överlevnadsmodell (Gompertz)	Weibull	[---]	[---]	2 330 698 kr
Källa för mortalitetsdata (COMPERA data från Rosenkrantz m.fl. 2023)	COMPERA data från Boucly et al 2022 (med en Gompertz-modell för parametrisering av överlevnad)	[---]	[---]	2 268 308 kr
	COMPERA data från Boucly et al 2022 (med en Weibull-modell för parametrisering av överlevnad)	[---]	[---]	2 340 509 kr
Källa för mortalitetsdata för patienter med bibehållen låg risk (COMPERA data från Rosenkrantz m.fl. 2023)	Allmän mortalitet använd 1 år efter baslinje	[---]	[---]	2 378 775 kr
	Allmän mortalitet använd 2 år efter baslinje	[---]	[---]	2 375 464 kr
	Allmän mortalitet använd 3 år efter baslinje	[---]	[---]	2 371 754 kr
Relativ minskning av andel patienter som får PCA infusion bland patienter med låg risk (90 % minskning)	100 % minskning	[---]	[---]	2 324 581 kr
	80 % minskning	[---]	[---]	2 336 825 kr
Relativ ökning av andel patienter som får PCA infusion bland patienter med låg risk (58,1 % ökning)	50 % ökning	[---]	[---]	2 331 172 kr
	70 % ökning	[---]	[---]	2 330 008 kr
Biverkningar (inkluderat)	Exkluderat	[---]	[---]	2 348 563 kr
Perspektiv (samhällsperspektiv)	Hälsa- och sjukvårdsperspektiv	[---]	[---]	3 053 807 kr
Modelleringshorisont (30 år)	3 år	[---]	[---]	6 233 927 kr
	5 år	[---]	[---]	4 718 367 kr
	15 år	[---]	[---]	2 694 425 kr

Diskonteringsränta för effekter (3,0 %)	0,0 %	[---]	[---]	2 186 745 kr
	5,0 %	[---]	[---]	2 438 497 kr
Avhoppsfrekvens från Winrevair (0,0% årligen i grundscenariot) samt antagande gällande selexipag för patienter på Winrevair (inget antagande om ersättande av selexipag i grundscenariot)	Avhoppsfrekvens på [-] årligen samt att selexipag plockas bort från PAH basbehandling för patienter på Winrevair	[---]	[---]	1 934 393 kr

7.2 TLV:s grundscenario

7.2.1 Antaganden i TLV:s grundscenario

- Modelleringshorisont 50 år
- Baslinjekarakteristika följer det svenska kvalitetsregistret SPAHR
 - Andelen kvinnor är 71,1 % och ålder vid behandlingsstart är 61,0 år
 - Fördelningen av kohorten i riskklasser följer SPAHR
- En hazardkvot för behandlingsspecifik mortalitet på 0,60 antas för Winrevair jämfört med placebo och adderas till den totala mortaliteten
- Indirekta kostnader exkluderas

7.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY för Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling, jämfört med inget tillägg till PAH-basbehandling, till cirka 3 203 000 kronor med en livskvalitetsvinst på cirka 8,4 QALY.

Tabell 19: Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Winrevair + PAH-basbehandling	PAH-basbehandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	26 641 150 kr	1 304 946 kr	25 336 205 kr
Administrationskostnader läkemedel	1 656 702 kr	1 320 kr	1 655 383 kr
Övriga sjukvårdskostnader	347 258 kr	438 299 kr	-91 041 kr
Indirekta kostnader	0 kr	0 kr	0 kr
Kostnader, totalt	28 645 111 kr	1 744 565 kr	26 900 546 kr
Levnadsår (odiskonterade)	18,86	5,46	13,39
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	11,33	2,94	8,40
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	3 203 384 kr		

7.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Enligt TLV:s känslighetsanalyser har livskvalitetsvikten för hälsotillståndet hög risk samt mortalitetsrisken tydlig påverkan på modellresultaten. Mortalitetsrisken har en stor påverkan på modellens skattning av överlevnad, men eftersom kostnaderna för läkemedlet är höga blir påverkan på kostnaden per vunnet QALY mer begränsad. Vidare har modellens tidshorisont, de indirekta kostnaderna samt diskonteringsräntan stor påverkan på resultatet.

TLV noterar också den tydligt lägre överlevnaden som erhålls då Boucly m.fl. används som källa för mortalitetsdata istället för Rosenkrantz m.fl.. Patienterna i Boucly m.fl. var äldre och sjukare än de som analyserades i Rosenkrantz m.fl. och även äldre och sjukare än de som ingick i STELLAR-studien. Eftersom kostnaden påverkas i motsvarande grad som överlevnaden (och

de kvalitetsjusterade levnadsåren) blir dock effekten på kostnaden per vunnet QALY begränsad.

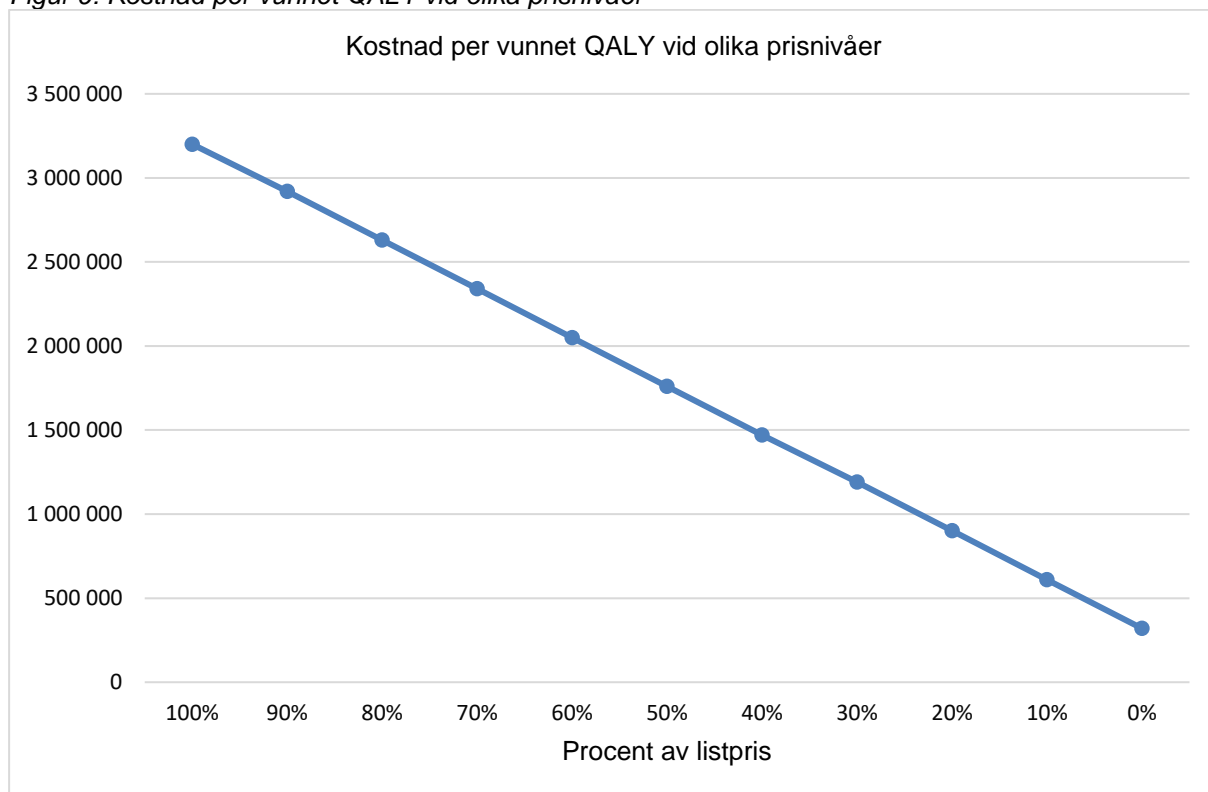
Tabell 20: TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenariot		26 900 546 kr	8,40	3 203 384 kr
Hazardkvot för behandlings-specifik mortalitet (0,60)	0,44	29 359 384 kr	9,37	3 132 534 kr
	1,00	21 917 600 kr	6,41	3 417 192 kr
Källa för mortalitetsdata (COMPERA data från Rosenkrantz m.fl. 2023)	COMPERA data från Boucly m.fl. 2022	19 983 577 kr	6,03	3 313 746 kr
Livskvalitetsvikt för tillstånd hög risk (linjäranpassning)	STELLAR data	26 900 546 kr	8,23	3 266 997 kr
Livskvalitetsvikt för tillstånd låg risk (0,89)	0,80	26 900 546 kr	7,54	3 565 951 kr
	0,75	26 900 546 kr	7,02	3 805 219 kr
Indirekta kostnader (exkluderas)	Inkluderas	20 697 953 kr	8,34	2 464 764 kr
Kroppsvikt (fördelning enligt STELLAR-studien)	70 kg	25 740 451 kr	8,40	3 065 237 kr
Startålder (enligt SPAHR)	Enligt STELLAR	27 061 654 kr	8,55	3 164 540 kr
Andel kvinnor (enligt SPAHR)	Enligt STELLAR	26 904 542 kr	8,40	3 203 246 kr
Initial fördelning av kohorten i riskklasser (enligt SPAHR)	Enligt STELLAR	27 259 500 kr	8,41	3 241 966 kr
Frekvens av behandlingsavslut (0%)	[--] % årligen enligt STELLAR	16 685 179 kr	5,89	2 833 924 kr
	3 år	4 985 960 kr	0,70	7 085 199 kr
	15 år	19 613 904 kr	5,51	3 559 368 kr
	30 år	26 436 518 kr	8,21	3 218 543 kr
Diskonteringsränta för kostnader och effekter (kostnader 3,0 %, effekter 3,0 %)	Kostnader 0,0 % Effekter 0,0 %	37 974 000 kr	12,54	3 029 237 kr
	Kostnader 5,0 % Effekter 5,0 %	22 138 635 kr	6,65	3 328 183 kr
	Kostnader 3,0 % Effekter 0,0 %	26 900 546 kr	12,54	2 145 893 kr
Avhopsfrekvens från Winrevair (0,0% årligen i grundscenariot) samt antagande gällande selexipag för patienter på Winrevair (inget antagande om ersättande av selexipag i grundscenariot)	Avhopsfrekvens på [--] årligen samt att selexipag plockas bort från PAH basbehandling för patienter på Winrevair	16 503 615 kr	6,19	2 795 425 kr

7.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för Winrevair visas i Figur 9 och Tabell 21. Med varje steg neråt med 10 % minskar kostnaden per QALY med drygt 290,000 kronor. Även om Winrevair skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår mer än 300 000 kronor per QALY. Det beror på att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

Figur 9: Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



Tabell 21: Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för Winrevair (miljoner kronor)

Procent av listpris på Winrevair										
100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
3,20	2,92	2,63	2,34	2,05	1,76	1,47	1,19	0,90	0,61	0,32

7.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Medelhög	Den hälsoekonomiska analysen är som helhet rimlig då den fångar relevanta kostnader och effekter kopplade till sjukdomen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Hazardkvot för behandlingsspecifik mortalitet	Medelhög	Antaganden om mortalitet påverkar kraftigt skattningen av antalet av vunna levnadsår och vunna kvalitetsjusterade levnadsår. Dock påverkar en förändring av överlevnad även skattningen av total läkemedelskostnad i nästan motsvarande grad. Därför är påverkan på kostnaden per vunnet QALY begränsad.
ii) Baslinjekarakteristika i modellen	Låg	Såväl startålder, könsfördelning och initial klassificering av patienterna i riskklasser skiljer sig åt mellan företagets och TLV:s grundscenario. Här har dessa slagits samman.

iii) Indirekta kostnader	Medelhög	Företaget antar en lägre startålder och därmed att förlorad arbetsinkomst får stor betydelse. TLV justerar startåldern uppåt och beaktar indirekta kostnader i en känslighetsanalys
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Medelhög	Känslighetsanalysernas påverkan på kostnaden per vunnet QALY är begränsad. Mortaliteten är drivande för resultaten och en justering får stort genomslag på antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår. Däremot är påverkan på kostnaden per vunnet QALY mindre eftersom kostnaden för läkemedlet är hög. Huruvida indirekta kostnader inkluderas eller ej påverkar också kostnaden per vunnet QALY. I detta fall har TLV följt sin praxis och exkluderat dessa i grundscenariot.

7.4 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Winrevair som tillägg till PAH-basbehandling jämfört med inget tillägg till PAH-basbehandling, till cirka 3,2 miljoner kronor. I TLV:s grundscenario genereras en QALY-vinst på 8,40 vilket är lägre än i företagets grundscenario. Skillnaden kommer från den överlevnadsvinst företaget antar utöver den som är motiverad av läkemedlets påverkan på patienters fördelning mellan riskklasser. Denna behandlingsspecifika överlevnadsvinst justeras ner i TLV:s grundscenario.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är medelhög. Denna bedömning grundar sig i såväl behandlingseffekt som den hälsoekonomiska analysen. Det för modellen viktigaste utfallsmåttet är tid till död eller klinisk försämring (TTCW) som används som ett surrogatmått för mortalitet under antagandet att klinisk försämring innebär en ökad mortalitetsrisk. TLV bedömer att TTCW är ett relevant surrogatmått som kan användas för att beskriva progression hos patienter med PAH men noterar att studiens korta uppföljningstid gör valideringen godtycklig och osäker. Företagets implementation av detta utfallsmått fick kritik från EMA baserat på hur klinisk försämring definierades. TLV har valt att acceptera detta utfallsmått och den stora överlevnadsvinst som detta mått indirekt visar. TLV noterar dock att de mortalitetsantaganden som görs får stora effekter på den mortalitet modellen redovisar och att dessa antaganden baseras på studiedata med kort uppföljningstid.

Förutom detta är modellen robust och känslighetsanalysernas påverkan på kostnaden per vunnet QALY är begränsad. Mortaliteten är drivande för resultaten och en justering får stort genomslag på antalet vunna levnadsår och antalet kvalitetsjusterade levnadsår. Däremot är påverkan på kostnaden per vunnet QALY mindre eftersom kostnaden för läkemedlet är hög.

8 Referenser

- [1] Socialstyrelsen. "PAH och CTEPH"
- [2] "SPAHR Svenska PAH & CTEPH registret - Årsrapport 2023," Utgiven 2024.
- [3] M. Humbert *et al.*, "2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension," *Eur Respir J*, vol. 61, no. 1, Jan 2023, doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
- [4] "Västra Götalandsregionen - PAH - Vårdprogram," <https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/SOFIA/SU9777-819499373-135/1000/PAH-V%C3%A5rdprogram.pdf>, Giltig från 2025-02-26.
- [5] K. M. Olsson, J. Fuge, D. H. Park, J. C. Kamp, and M. M. Hoeper, "Withdrawal of prostacyclin pathway therapies after initiation of sotatercept treatment in patients with pulmonary arterial hypertension," *Eur Respir J*, Apr 23 2025, doi: 10.1183/13993003.00064-2025.
- [6] M. M. Hoeper *et al.*, "Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension," *N Engl J Med*, vol. 388, no. 16, pp. 1478-1490, Apr 20 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2213558.
- [7] M. Humbert *et al.*, "Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death," *N Engl J Med*, Mar 31 2025, doi: 10.1056/NEJMoa2415160.
- [8] M. Humbert *et al.*, "Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension," *New England Journal of Medicine*, vol. 384, no. 13, pp. 1204-1215, 2021.
- [9] M. Humbert *et al.*, "Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension," *Eur Respir J*, vol. 61, no. 1, Jan 2023, doi: 10.1183/13993003.01347-2022.
- [10] Preston I.R. *et al.*, "Long-Term Safety and Exposure-Adjusted Incidence Rates of Adverse Events from Pooled Sotatercept Studies (PULSAR, SPECTRA, STELLAR, and SOTERIA)," *American Thoracic Society (ATS) kongress, San Fransisco, MERCK data on file*, 2025.
- [11] S. Rosenkranz *et al.*, "Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis," *J Heart Lung Transplant*, vol. 42, no. 1, pp. 102-114, Jan 2023, doi: 10.1016/j.healun.2022.10.003.
- [12] A. Boucly *et al.*, "External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry," *Eur Respir J*, vol. 59, no. 6, Jun 2022, doi: 10.1183/13993003.02419-2021.
- [13] SPAHR: Svenska PAH & CTEPH registret (åtkomst: april 2025) [Online] Available: <https://www.ucr.uu.se/spahr/statistik>
- [14] EMA, "EPAR Winrevair," 2024.
- [15] J. Moutchia *et al.*, "Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 207, no. 8, pp. 1070-1079, Apr 15 2023, doi: 10.1164/rccm.202208-1547OC.
- [16] M. M. Hoeper *et al.*, "COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension," *Eur Respir J*, vol. 60, no. 1, Jul 2022, doi: 10.1183/13993003.02311-2021.
- [17] V. McLaughlin *et al.*, "Population Health Model Predicting the Long-Term Impact of Sotatercept on Morbidity and Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)," *Adv Ther*, vol. 41, no. 1, pp. 130-151, Jan 2024, doi: 10.1007/s12325-023-02684-x.
- [18] A. S. Pickard *et al.*, "United States Valuation of EQ-5D-5L Health States Using an International Protocol," *Value Health*, vol. 22, no. 8, pp. 931-941, Aug 2019, doi: 10.1016/j.jval.2019.02.009.
- [19] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health "Reimbursement Reviews: Selexipag" [Online] Available: <https://www.cadth.ca/selexipag>
- [20] E. W. Davies, S. Llewellyn, A. Beaudet, C. E. Kosmas, W. Gin-Sing, and H. A. Doll, "Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs"

- acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension," *Patient Preference Adherence*, vol. 12, pp. 1079-1088, 2018, doi: 10.2147/PPA.S160662.
- [21] G. L. Di Tanna *et al.*, "Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review," *Pharmacoeconomics*, vol. 39, no. 2, pp. 211-229, Feb 2021, doi: 10.1007/s40273-020-00984-6.
- [22] B. Doble *et al.*, "Health-related quality of life impact of minor and major bleeding events during dual antiplatelet therapy: a systematic literature review and patient preference elicitation study," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 16, no. 1, p. 191, Sep 20 2018, doi: 10.1186/s12955-018-1019-3.
- [23] D. A. Revicki and M. Wood, "Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications," *J Affect Disord*, vol. 48, no. 1, pp. 25-36, Feb 1998, doi: 10.1016/s0165-0327(97)00117-1.
- [24] "TLV:s läkemedelslista," 2024.
- [25] L. N. Pizzicato *et al.*, "Real-world treatment patterns, healthcare resource utilization, and cost among adults with pulmonary arterial hypertension in the United States," *Pulm Circ*, vol. 12, no. 2, p. e12090, Apr 2022, doi: 10.1002/pul2.12090.
- [26] "Södra Regionvårdsnämnden - Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen," 2024.
- [27] "Södra Sjukvårdsregionen - Prislister laboratoriemedicin, klinisk kemi, Södra sjukvårdsregionen 2024," 2024.
- [28] Socialstyrelsen, "Prospektiva sjukhusvikter för slutenvårds- och öppenvårdsgrupper i somatik, NordDRG 2024," 2024.
- [29] SCB, "Medellöner i Sverige," 2023. [Online]. Available: <https://www.skatteverket.se/foretag/arbetsgivare/arbetsgivaravgifterochskatteavdrag/arbetsgivaravgifter.4.233f91f71260075abe8800020817.html>.
-

Bilaga med validering av mortalitet i modellen

TLV anser att företagets antagande om en adderad mortalitet motsvarande en hazardkvot på [----] medför en större total mortalitetsskillnad mellan modellarmarna än vad som motiveras av resultaten i studien STELLAR. TLV uppskattar den totala mortalitetskvoten mellan armarna till antingen 0,21 (baserat på utfallsmåttet tid till död eller klinisk försämring) eller 0,32 (baserat på utfallsmåttet död) enligt Tabell 22. Notera att TLV baserar sin analys enbart på kvoter mellan utfall för Winrevair jämfört med placebo varför estimaten skiljer sig från de modellbaserade värden som redovisas i studien och baseras på Coxregressioner.

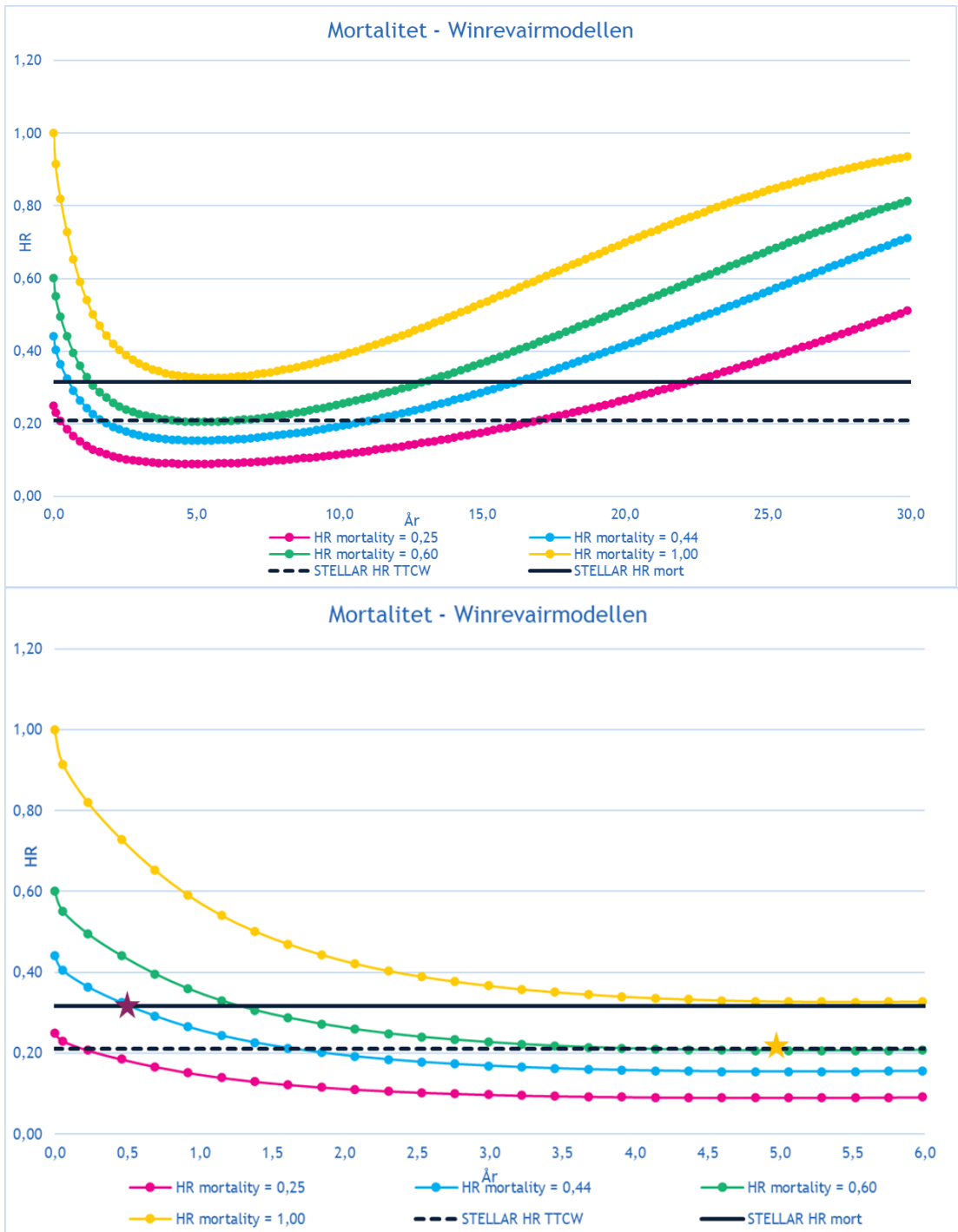
Tabell 22: Mortalitetskvoter från STELLAR för klinisk försämring eller död samt för enbart död

Händelse	Winrevair (N=163)	Placebo (N=160)	Uppskattad mortalitetskvot (*)
Klinisk försämring eller död	5,5%	26,2%	0,21
Död	1,2%	3,8%	0,32

*Redovisade värden är kvoter mellan utfall för respektive behandlingsarm och skiljer sig mot företagets redovisade hazardkvoter.

TLV noterar att en skattning av mortalitet från modellen kommer ge olika resultat baserat på vid vilken tidpunkt i förloppet som skattningen görs. Mätningarna bör göras tidigt i förloppet eftersom de resultat som redovisas i studien STELLAR är skattade tidigt, det vill säga vid en tidpunkt ett drygt halvår från studiestart. När valideringen görs mellan i modellen skattad mortalitet och studiens utfallsmått död bedömer TLV att skattningen bör göras vid samma tidpunkt i förloppet som användes i studien (alltså cirka 32,7 veckor). När valideringen görs mellan i modellen skattad mortalitet och utfallsmåttet tid till död eller klinisk försämring bör utfallsmåttet ses som en prediktor på mortalitet vid en okänd tidpunkt längre fram i tiden. Efter studie av förloppet i Figur 10 väljer TLV tidpunkten fem år. Då har mortaliteteten planat ut och påverkas inte mycket av vare sig utgångsläget (då den behandlingsspecifika mortaliteten dominerar) eller av situationen efter mycket lång tid (då bakgrundsmortaliteten dominerar). TLV noterar dock att valet av tidpunkt är osäkert. Den totala mortaliteten för olika val av den behandlingsspecifika mortalitetskomponenter illustreras i Figur 10 (övre bilden).

TLV noterar från avläsning i Figur 10 (nedre bilden) att en adderad mortalitet motsvarande en hazardkvot på 0,60 medför att modellen vid tidpunkten fem år ger en god skattning av resultaten för *klinisk försämring eller död* uppnådda vid tidpunkten 32,7 veckor, samt att en hazardkvot på 0,44 medför att modellen vid tidpunkten 33 veckor ger en god skattning av resultaten för enbart *död* uppnådda vid tidpunkten 32,7 veckor.



Figur 10: Den totala mortaliteten för olika val av den behandlingsspecifika mortalitetskomponenten illustreras under hela modellhorisonten (övre bilden) och under de första åren (nedre bilden).

TLV noterar att den gröna kurvan i Figur 10 (nedre bilden) ger en bra överensstämmelse med den streckade linjen (skattningen från studien STELLAR för klinisk försämring eller död) vid tidpunkten fem år. Vidare att den blåa kurvan ger en bra överenskommelse med den heldragna linjen (skattningen i studien STELLAR för enbart död) vid tidpunkten 0,5 år.