



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026019053

Datum 24 september 2026
Betreft GVS-advies voor stofnaam sotatercept (Winrevair®) voor pulmonale arteriële hypertensie

Geachte mevrouw Hermans

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van sotatercept (Winrevair®) voor pulmonale arteriële hypertensie voor opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 9 februari 2026 (CIBG-26-09360). Het Zorginstituut adviseert u om sotatercept niet op te nemen in het GVS tenzij de prijs na succesvolle onderhandelingen met 75% kan worden gereduceerd.

Achtergrond aandoening

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een zeldzame, ongeneeslijke en ernstige aandoening waarbij de bloeddruk in de longslagaders te hoog is door vernauwing in de kleine bloedvaten in de longen door overmatige celgroei. Het hart moet steeds harder werken om voldoende bloed via de vernauwde longvaten te krijgen. De rechterkamer van het hart wordt dan steeds dikker. Uiteindelijk kan het hart dit niet langer compenseren en ontstaat er hartfalen. Naarmate de ziekte vordert wordt het uitvoeren van dagelijkse bezigheden steeds moeilijker en vermindert de kwaliteit van leven. Patiënten met PAH hebben een relatief korte levensverwachting na diagnose (5 tot 10 jaar). Hartfalen en plotselinge hartdood zijn de meest voorkomende doodsoorzaken van PAH. De ziekte komt relatief veel voor bij jonge vrouwen (30-40 jaar), maar de laatste tijd ook steeds meer bij ouderen met hart- en vaatziekten. Naar schatting hebben in Nederland ongeveer 870 patiënten PAH. In de Nederlandse praktijk wordt de behandeling bepaald op basis van risicoklasse voor sterfte (laag, middelmatig of hoog). De huidige therapie bestaat uit verschillende typen vaatverwijders wat wordt gezien als best ondersteunende zorg. Daarnaast wordt een deel van de patiënten behandeld met een extra vaatverwijder: selexipag. Als patiënten snel achteruitgaan of als het risico op overlijden groot wordt, kunnen vaatverwijders via een continue pomp worden gegeven (prostacycline infuuspomp). Dit wordt gezien als een ingrijpende behandeling.

Sotatercept is het eerste geneesmiddel dat werkt op de overmatige celgroei in de bloedvatwand en daarmee de oorzaak van PAH aanpakt en de verdere achteruitgang van de ziekte kan tegengaan.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A.van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026019053

Geregistreerde indicatie

Sotatercept (Winrevair®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) met WHO functionele klasse FC II, III en IV en wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor PAH. Sotatercept is beschikbaar in injectieflacons van 45 mg of 60 mg.

Claim registratiehouder

Sotatercept (Winrevair®) heeft, in combinatie met PAH-achtergrondtherapie, bij de behandeling van volwassen PAH-patiënten met WHO functionele klasse FC II, III of IV een meerwaarde ten opzichte van placebo en ten opzichte van een prostacycline-receptor agonist (selexipag). De registratiehouder claimt een gelijke waarde ten opzichte van een intraveneus of subcutane prostacycline analoog (prostacycline infuuspomp).

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de genoemde indicatie.

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om sotatercept (Winrevair®) voor bovengenoemde indicatie *niet* op te nemen in het GVS, tenzij de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen kan worden gereduceerd. Op basis van de vergelijking met best ondersteunende zorg, is een kortingspercentage van 75% aangewezen. De prijs komt dan lager uit dan de prijs van selexipag. Sotatercept zal de inzet van selexipag vervangen. Het Zorginstituut adviseert u dit mee te nemen in uw overwegingen.

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat sotatercept bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de huidige behandelingen met best ondersteunende zorg én een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg met selexipag. De kosteneffectiviteit is echter ongunstig.

Indien de prijsonderhandelingen succesvol zijn adviseren wij u sotatercept (Winrevair®) op te nemen op bijlage 1B van het GVS met onderstaande nadere voorwaarde op bijlage 2:

Voorwaarde sotatercept:

Uitsluitend voor een verzekerde met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die geen laag risico bereikt na duale of triple therapie.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
24 september 2026

Onze referentie
2026019053

pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Hierbij adviseert de adviescommissie pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
24 september 2026

Onze referentie
2026019053

Integrale weging pakketcriteria

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat sotatercept *niet* onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Op grond hiervan kan sotatercept niet op bijlage 1A worden geplaatst. Het Zorginstituut heeft daarom beoordeeld of sotatercept op bijlage 1B opgenomen kan worden.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft sotatercept, in tegenstelling tot de claim van de registratiehouder, niet vergeleken met de prostacycline infuuspomp. De infuuspomp heeft, in tegenstelling tot sotatercept, een directe werking op de vaten en zal als eerste worden ingezet in acute situaties bij patiënten die een hoog risico op overlijden hebben of zullen krijgen. Sotatercept zal voor of na de start van de infuuspomp worden ingezet, maar niet in plaats van. Hoewel sotatercept de inzet van de infuuspomp mogelijk kan uitstellen, is dit (nog) niet aangetoond. Sotatercept heeft volgens de artsen dus niet dezelfde plaats in de behandeling als de geneesmiddelen die via de infuuspomp worden gegeven en dit wordt daarom door het Zorginstituut niet gezien als de vergelijkende behandeling in deze beoordeling.

In de gerandomiseerde studies (RCT's) PULSAR, HYPERION, STELLAR en ZENITH is sotatercept vergeleken met placebo bij patiënten met PAH die al behandeld werden met de standaardbehandeling met PAH-geneesmiddelen (best ondersteunende zorg). De patiënten in de studies tezamen komen overeen met de patiënten die de artsen in Nederland verwachten te behandelen met sotatercept.

De ZENITH en HYPERION studie zijn vroegtijdig gestopt vanwege de indrukwekkende verlaging op het aantal ziekenhuisopnames in de eerste interimanalyse van ZENITH (8/86 [9,3%] versus 43/86 [50,0%]). Hoewel dit door het Zorginstituut wordt gezien als zeer positief, heeft dit invloed op de

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

robustheid van de resultaten. Dit is meegenomen in de beoordeling.

Sotatercept zorgt, vergeleken met best ondersteunende zorg en vergeleken met selexipag, voor een grote en klinisch relevante vermindering van het aantal ziekenhuisopnames. Door het eerder afbreken van de studies is sprake van zeer beperkt direct bewijs voor het effect op sterfte. Toch laten de gepoolde studies een aanwijzing richting een effect op sterfte zien. De GRIPHON studie van selexipag laat in tegenstelling tot sotatercept geen aanwijzingen voor een effect op sterfte zien.

Gezien het werkingsmechanisme van sotatercept, dat aangrijpt op de oorzaak van de ziekte, en het aangetoonde grote en klinisch relevante effect op het verminderen van het aantal ziekenhuisopnames (RR: 0,18 (95% BI:0,10; 0,32), acht het Zorginstituut het voldoende aannemelijk dat sotatercept resulteert in een effect op overleving. Er is geen klinisch relevant effect op kwaliteit van leven aangetoond in de studies. De behandelaren geven aan dat de huidige meetinstrumenten onvoldoende geschikt zijn om deze effecten bij patiënten met PAH goed te kunnen aantonen. Andere belangrijke uitkomstmaten zoals het aantal ziekenhuisopnames, het effect op de inspanning en het effect op de ernst van de ziekte (gemeten als WHO FC klasse) wijzen wel op voordelen die invloed kunnen hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt. Sotatercept leidt ten opzichte van best ondersteunende zorg en ten opzichte van selexipag niet tot meer ernstige ongunstige effecten of staken vanwege ongunstige effecten.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat sotatercept bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandelingen met best ondersteunende zorg en selexipag.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat 404 patiënten met sotatercept voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen voor sotatercept uit op € 145.619. Patiënten worden momenteel behandeld met best ondersteunende zorg. Sotatercept wordt toegevoegd aan deze behandeling. Daarnaast vindt substitutie plaats van selexipag, waar nu ongeveer een derde van de patiënten mee wordt behandeld. De kosten per patiënt per jaar van selexipag bedragen € 39.623, uitgaande van de huidige lijstprijzen. In jaar 3 beslaat het macrokostenbeslag van sotatercept € 57,8 miljoen. Wanneer ook rekening wordt gehouden met substitutie (van selexipag), komt de budgetimpact in jaar 3 op € 54 miljoen. Er bestaat met name onzekerheid over de marktpenetratie en de grootte van de patiëntenpopulatie. Bij patiënten die gebruik maken van triple therapie inclusief de prostacycline infuuspomp, is het in de toekomst wellicht mogelijk dat gebruik van deze pomp wordt afgebouwd als zij goed zijn ingesteld op sotatercept. Dit is echter niet bewezen dus daarom wordt er geen rekening gehouden met substitutie van de infuuspomp in deze BIA.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat na gevraagde aanpassingen, waarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder van voldoende kwaliteit is. De

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
24 september 2026

Onze referentie
2026019053

registratiehouder diende initieel ook een farmaco-economisch model in waar de kosteneffectiviteit werd berekend ten opzichte van de infuuspomp. Gezien genoemde inhoudelijke redenen kan dit methodologisch niet worden beschouwd als de juiste vergelijkende behandeling.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

De kosteneffectiviteitsschatting van sotatercept ten opzichte van best ondersteunende zorg, ligt boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde. Sotatercept is daarom geen kosteneffectieve interventie. De ICER bedraagt € 261.806 per gewonnen QALY. Bij een referentiewaarde van € 80.000 zou de prijs van sotatercept met 75% moeten zakken om kosteneffectief te zijn. De kosteneffectiviteit van de andere geneesmiddelen voor PAH is niet beoordeeld. Het is dus onbekend of de prijs van die middelen kosteneffectief is.

Datum
24 september 2026

Onze referentie
2026019053

In de kosteneffectiviteitsanalyse is een effect van sotatercept gemodelleerd op overleving, op het uitstellen van de infuuspomp en ook enigszins op het uitstellen dan wel voorkomen van een longtransplantatie.

Het kortingsadvies is nu enkel berekend op basis van de vergelijking met best ondersteunende zorg en niet ten opzichte van selexipag. De analyse die door de registratiehouder is ingediend om iets te zeggen over de kosteneffectiviteit van sotatercept ten opzichte van selexipag is van onvoldoende kwaliteit. Dit had met name te maken met de slechte kwaliteit van de gegevens die beschikbaar zijn over de effectiviteit van selexipag. Het Zorginstituut oordeelde dat een RCT uitvoeren voor sotatercept ten opzichte van selexipag niet haalbaar was.

Het is belangrijk om te realiseren dat de prijs van sotatercept bij een prijskorting van 75%, lager uitkomt dan de huidige lijstprijs van selexipag terwijl het Zorginstituut meerwaarde heeft geconcludeerd ten opzichte van selexipag. De registratiehouder heeft opgemerkt dat als ze het dossier hadden ingediend als een gelijke waarde dossier het advies een gelijke prijs was geweest. Het Zorginstituut is echter van mening dat de huidige analyse methodologisch een juiste weerspiegeling is van de kosteneffectiviteit van sotatercept. Methodologisch was het niet mogelijk om te vergelijken met selexipag in het FE model. Indien dit wel had gekund zou de ICER (en daarmee de prijskorting) hoogstwaarschijnlijk lager uitgekomen zijn. Het Zorginstituut adviseert u dit mee te nemen in uw overwegingen.

Passende Zorg

PAH-patiënten worden behandeld in een expertisecentrum voor pulmonale hypertensie (PH). Er zijn in Nederland 6 expertisecentra. Sotatercept is nadrukkelijk onderzocht boven op de huidige standaardbehandeling met vaatverwijders. Er lopen nog studies naar nieuw gediagnostiseerde patiënten met PAH en andere vormen van pulmonale hypertensie. Gezien de hoge prijs en het feit dat de (kosten)effectiviteit van sotatercept zonder deze achtergrondbehandeling nu niet is beoordeeld, acht het Zorginstituut het van belang dat vooralsnog enkel patiënten die geen laag risico bereiken na duale of triple therapie in aanmerking komen voor deze behandeling. Daarom worden bijlage 2 voorwaarde geadviseerd. Juiste indicatiestelling is gezien de prijs relevant waardoor het Zorginstituut adviseert het (initieel) voorschrijven te beperken tot in de expertisecentra. Sotatercept heeft gezien het werkingsmechanisme mogelijk ook effect op het uitstellen van de infuuspomp en kan mogelijk longtransplantaties bij deze patiënten uitstellen of voorkomen.

Het Zorginstituut juicht toe dat de beroepsgroep heeft aangegeven een zorgvuldige patiëntselectie belangrijk te vinden. Er wordt gewerkt aan gepast gebruik afspraken en er wordt een register bijgehouden. Het Zorginstituut stimuleert dat daarin ook gegevens worden verzameld over kwaliteit van leven, arbeidsparticipatie, lange termijn effecten, uitstel of vervangen van de infuuspomp en optimale dosering.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- ACP-advies
- Toets onderlinge vervangbaarheid
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
24 september 2026

Onze referentie
2026019053

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van Zorginstituut Nederland over sotatercept (Winrevair®) voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van Zorginstituut Nederland over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 4 september 2026 gesproken over de vraag of sotatercept voor de behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en met middelmatige tot ernstige beperkingen van de lichamelijke activiteit (WHO functionele klasse II, III, en IV) opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisatie Stichting Pulmonale Hypertensie, de beroepsgroep Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) sectie Pulmonale Vaten, en de fabrikant MSD ingesproken. Hieronder volgt een samenvatting van wat de insprekers hebben ingebracht en wat de belangrijkste vragen aan hen waren van de commissie. De volledige inspreekteksten en het volledige verslag van de vragen en de antwoorden zijn opgenomen in het verslag van de vergadering.

Patiëntenorganisatie Stichting Pulmonale Hypertensie

Omdat de inspreester, die zelf ook PAH heeft, niet aanwezig kan zijn, leest de secretaris van de ACP de inspraaktekst voor die door hen is toegestuurd. Daarin wordt benadrukt wat de realiteit is van de ziekte en wat deze nieuwe behandeling voor volwassen patiënten met PAH betekent. Drie verhalen van verschillende patiënten die hebben deelgenomen aan een trial met sotatercept laten zien hoe de ziekte het leven van patiënten en hun naasten beperkt en dat zij door de behandeling met sotatercept weer kunnen deelnemen aan het leven. De inspreester vraagt de commissie om in de maatschappelijke weging niet alleen te kijken naar de gezondheidswinst die in cijfers kan worden uitgedrukt, maar ook naar de levenswinst die daarachter zit.

Beroepsgroep NVALT

De insprekers geven aan dat sotatercept een nieuwe toevoeging aan het behandellandschap van PAH is en dat een juiste patiëntselectie belangrijk is. Zij benoemen dat 30% van de patiënten in de studies een laag risicoprofiel heeft en in de Nederlandse praktijk niet in aanmerking zou komen voor sotatercept. Ook willen zij nuanceren dat in de toekomst monotherapie niet meer zal voorkomen. Dat zal zeker wel het geval blijven voor oudere patiënten met comorbiditeit. Deze nuanceringen maken dat de insprekers denken dat het aantal patiënten dat in aanmerking zal komen voor sotatercept lager zal liggen dan het Zorginstituut heeft ingeschat. Ook het toepassen van de behandeling in de zes expertisecentra maakt dat sprake is van gecontroleerde inzet, en de effecten en bijwerkingen worden geregistreerd en landelijk besproken. Op verzoek van de commissie beantwoordt de beroepsgroep vragen over de inzet van sotatercept ten opzichte van respectievelijk selexipag en de prostacycline infuuspomp, over mogelijkheden om de effecten van sotatercept ook in

kwaliteit van leven tot uiting te laten komen, over de discrepantie tussen de grote mobiliteitsverbeteringen van de drie casussen en de zeer beperkte winst in de trials op de 6 minuten looptest en de mogelijkheid om onderzoek te doen naar arbeidsparticipatie en dosisoptimalisatie.

Fabrikant MSD

De inspreker wil graag onder de aandacht brengen dat dit geneesmiddel een grote maatschappelijke waarde vertegenwoordigt. Het is het eerste geneesmiddel dat ingrijpt op de oorzaak van PAH, een hele ernstige ziekte. Dat het Zorginstituut tot het oordeel komt dat sotatercept voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk brengt de beschikbaarheid van het geneesmiddel een stap dichterbij voor patiënten. Dat geldt volgens de inspreker echter niet voor de farmaco-economische beoordeling door het Zorginstituut, die de grote maatschappelijke waarde van het geneesmiddel onvoldoende reflecteert omdat vergelijking met selexipag buiten beschouwing wordt gelaten. Daardoor komt het Zorginstituut tot een kortingspercentage dat maakt dat de fabrikant in de onderhandeling een slechte uitgangspositie zal hebben. Bovendien betekent een korting van 75% op de vraagprijs van sotatercept dat de prijs lager uitkomt dan de lijstprijs van selexipag, terwijl sotatercept meerwaarde heeft ten opzichte van selexipag. De inspreker vraagt de commissie om met deze aspecten rekening mee te houden in haar maatschappelijke weging. De inspreker beantwoordt op verzoek van de commissie vragen over de gemaakte investeringskosten en eventuele bereidheid om onderzoek naar dosisoptimalisatie te financieren.

Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie¹:

- PAH is een zeldzame, progressieve, dodelijke ziekte met een hoge ziektelast (0,89).
- Bij PAH stelt men de diagnose meestal na het 40e jaar (41-60 jaar: 41%; 61-80 jaar: 36%). Volgens de beroepsgroep zijn er grofweg twee groepen: jongere vrouwen en oudere patiënten met comorbiditeit.
- Het doel van de behandeling is om een laag risico op sterfte te bereiken.
- Sotatercept is het eerste geneesmiddel dat ingrijpt op de oorzaak van de ziekte.
- Sotatercept voldoet aan SWP: dit oordeel is voornamelijk gebaseerd op het feit dat er sprake is van fors minder ziekenhuisopnames;
- Voor het bepalen van de kosteneffectiviteit zijn verschillende scenario's gepresenteerd voor twee PICO's: PICO B (vergelijking met selexipag) is te onzeker voor besluitvorming; daarom is uitgegaan van PICO A (vergelijking met beste ondersteunende behandeling). Het Zorginstituut komt in het meest realistische scenario uit op een ICER van €261.806 per gewonnen QALY. Er is een kortingspercentage van ten minste 75% op de vraagprijs nodig om te kunnen spreken van kosteneffectieve zorg.
- De doelmatigheid van de vergelijkende behandelingen is onbekend.
- De gemiddelde levenslange maatschappelijke kosten per patiënt bedroegen €2.105.200 bij inzet van sotatercept en €634.203 bij inzet van best-ondersteunende zorg.
- De budgetimpact is hoog, €54,0 miljoen. Deze is gebaseerd op de inschatting dat 404 patiënten in aanmerking komen voor dit geneesmiddel, maar wellicht is het aantal patiënten lager, geeft de beroepsgroep aan.
- Er lopen nog verscheidende studies naar de inzet van sotatercept bij andere indicaties.
- Volgens de Horizonscan Geneesmiddelen worden in de toekomst naar verwachting een aantal nieuwe geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van PAH.

Overwegingen van de commissie:

De commissie is ervan overtuigd dat sotatercept een aanwinst is voor de behandeling van PAH en snel beschikbaar moet komen voor volwassen patiënten met deze ernstige ziekte. Omdat de commissie het belangrijk vindt dat opname in het basispakket niet ten koste gaat van verdringing van andere zorg, kan dit alleen tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs. De commissie heeft overwogen of de maatschappelijk aanvaardbare prijs een andere zou moeten

¹ De commissie baseert haar adviezen op basis van het vastgestelde farmacotherapeutisch rapport, de budgetimpactanalyse en het farmaco-economisch rapport van Zorginstituut Nederland.

zijn dan de kosteneffectieve prijs (die bereikt wordt met een kortingspercentage van 75% op de vraagprijs).

Overwegingen voor een hogere prijs zijn dat het gaat om het eerste geneesmiddel dat aangrijpt op de onderliggende oorzaak van de ziekte en dat de behandeling bestemd is voor een relatief kleine patiëntenpopulatie, met name de groep die uit jonge vrouwen bestaat. Om gepast gebruik te bevorderen heeft de beroepsgroep een landelijk indicatiecommissie waarin kritisch gekeken wordt naar de meerwaarde van sotatercept, met name voor de oudere groep patiënten met comorbiditeit.

Er zijn ook argumenten voor een lagere prijs. Acceptatie van een hogere prijs zou ertoe leiden dat ondoelmatige zorg in stand blijft. Het gaat om hoge gemiddelde levenslange maatschappelijke kosten per patiënt en een hoge budgetimpact, ook wanneer het aantal patiënten dat in aanmerking komt lager is dan nu wordt ingeschat. Ook weegt de commissie mee dat er nog geen aanwijzingen zijn dat sotatercept resulteert in een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven vergeleken met best ondersteunende zorg. Bovendien is op dit moment nog niet bekend in hoeverre sotatercept het gebruik van de prostacycline infuuspomp kan voorkomen of verminderen, als ook longtransplantaties kan voorkomen. Gezien de studies die nog lopen en het dynamische behandellandschap adviseert de commissie om een kort financieel arrangement af te spreken.

Advies

De commissie vindt belangrijk dat sotatercept op korte termijn beschikbaar komt voor de behandeling van volwassen patiënten met deze indicatie, maar alleen voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs.

Alles afwegende komt de commissie tot het advies om sotatercept voor deze indicatie niet op te nemen in de basisverzekering, tenzij prijsonderhandeling leidt tot een daling van de vraagprijs met ten minste 75% die nodig is om te kunnen spreken van een behandeling met een gunstige kosteneffectiviteit. De commissie adviseert daarbij een kort financieel arrangement af te spreken.

De commissie is verheugd dat de beroepsgroep aangegeven heeft haar verantwoordelijkheid te nemen bij zorgvuldige patiëntselectie, werkt aan gepast gebruik afspraken en dat het een register bijhoudt. De commissie stimuleert dat daarin ook gegevens worden verzameld over kwaliteit van leven, arbeidsparticipatie, lange termijn effecten, uitstel of vervangen van de infuuspomp en optimale dosering.



Zorginstituut Nederland

Toets onderlinge vervangbaarheid sotatercept (Winrevair®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

| Augustus 2026

Colofon

Zaaknummer	2024030604
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Toets onderlinge vervangbaarheid	4
1.1	Sotatercept (Winrevair®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
1.3	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	4
1.4	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
1.4.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
1.4.2	Gelijke toedieningsweg	5
1.4.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
1.4.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
1.5	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	5
1.6	Beoordeling therapeutische waarde	5
	Literatuur	6

1 Toets onderlinge vervangbaarheid

In de brief van 9 februari 2026 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel sotatercept (Winrevair®).

1.1 Sotatercept (Winrevair®)

Samenstelling¹

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor subcutane injectie. Elke injectieflacon bevat 45 mg of 60 mg sotatercept. Na het oplossen van het poeder in het oplosmiddel bevat elke ml oplossing 50 mg sotatercept. Er zijn verpakkingen met één of twee injectieflacons. De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor beide verpakkingsgrootten en doseringen.

Geregistreerde indicatie¹

Sotatercept is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen met WHO functionele klasse (FC) II, III en IV. Sotatercept wordt gebruikt in combinatie met andere behandelingen voor PAH.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van sotatercept (Winrevair®) stelt dat sotatercept niet onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn wel geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'pulmonale arteriële hypertensie (PAH)'.

Volgens de Europese ERS/ESC richtlijn² uit 2022 kunnen de volgende geneesmiddelen uit het GVS gebruikt worden voor PAH:

- Ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat en selexipag op bijlage 1A in cluster 0C02KXAO V
- Sildenafil en tadalafil op bijlage 1A in cluster 0G04BEAO V
- Epoprostenol (intraveneus) en treprostinil (subcutaan en intraveneus) op bijlage 1A in cluster 0B01ACAP V
- Iloprost (inhalatie) op bijlage 1B

Op voorhand kan reeds worden geconcludeerd dat sotatercept niet geclusterd kan worden met een van de bovenstaande middelen:

- Vanwege een verschil in toedieningsweg (injectie versus geen injectie) kan sotatercept niet geclusterd worden met ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat en selexipag in cluster 0C02KXAO V, met sildenafil en tadalafil in cluster 0G04BEAO V en met iloprost (inhalatie).
- Vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen kan sotatercept niet geclusterd worden met epoprostenol en treprostinil in cluster 0B01ACAP V. Epoprostenol en treprostinil zijn volgens de beroepsgroep en de richtlijn de voorkeursmiddelen bij patiënten die een hoog risico op overlijden hebben of zullen krijgen vanwege de snellere werking³. Epoprostenol en treprostinil hebben een direct effect op de vaten, terwijl het bij sotatercept even duurt voordat het optimale effect is bereikt³. Het is de verwachting dat sotatercept voor of na epoprostenol of treprostinil wordt ingezet. Sotatercept heeft volgens de artsen dus niet dezelfde plaats in de behandeling als epoprostenol en treprostinil en daarom is er sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

Op dit moment zijn er geen geneesmiddelen in het GVS die onderling vervangbaar zijn met sotatercept.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijkssoortig indicatiegebied

Niet van meer van toepassing. Zie boven.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

Niet van meer van toepassing. Zie boven.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Niet van meer van toepassing. Zie boven.

1.4.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Niet van meer van toepassing. Zie boven.

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Sotatercept is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Bekeken moet worden of sotatercept in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

1.6 Beoordeling therapeutische waarde

Sotatercept voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassenen met PAH en WHO FC III, III en IV die ondanks hun huidige behandeling geen laag risico op sterfte bereiken. Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat sotatercept een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij volwassenen met PAH en WHO FC II of III die behandeld worden met duale therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico op sterfte en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben, heeft het geneesmiddel daarnaast ook een meerwaarde ten opzichte van selexipag.³

Voor de onderbouwing van de conclusie stand van de wetenschap en praktijk en de therapeutische waarde van sotatercept wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.³

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Winrevair. 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/winrevair-epar-product-information_nl.pdf.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2023; 61.
3. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport sotatercept (Winrevair®) bij de behandeling van volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en WHO functionele klasse II, III of IV. 2026.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport sotatercept (Winrevair®) bij de behandeling van volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en WHO functionele klasse II, III of IV

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | Augustus 2026

Colofon

Zaaknummer	2024030604
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020 - 797 82 27
Afdeling	Onderzoek, ontwikkeling en geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	9
1.1	Aanleiding	9
1.2	Achtergronden	10
1.2.1	Aandoening	10
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Prevalentie en incidentie	11
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	11
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	14
2.1	Vraagstelling	14
2.1.1	PICO	14
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	15
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	15
2.2	Zoekstrategie	17
2.3	Selectiecriteria	18
3	Resultaten	19
3.1	Resultaten literatuursearch	19
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	19
3.3	Gunstige effecten interventie	22
3.3.1	Vergelijking tussen sotatercept en best ondersteunende zorg voor volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV die worden behandeld met duale therapie of triple therapie en geen laag risico bereikt hebben.	22
3.3.2	Vergelijking tussen sotatercept en selexipag voor volwassenen met PAH en WHO FC II of III die worden behandeld met duale therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico, en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben.	25
3.3.3	Overige overwegingen	29
3.4	Ongunstige effecten	37
3.4.1	Vergelijking tussen sotatercept en best ondersteunende zorg voor volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV die worden behandeld met duale therapie of triple therapie en geen laag risico bereikt hebben.	37
3.4.2	Vergelijking tussen sotatercept en selexipag voor volwassenen met PAH en WHO FC II of III die worden behandeld met duale therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico en een stabiel of langzaam verslechterende ziekte hebben.	39
3.4.3	Overige overwegingen	41
3.5	Ervaring	41
3.6	Toepasbaarheid	42
3.7	Gebruiksgemak	42
4	Eindbeoordeling	44
4.1	Bespreking relevante aspecten	44
4.1.1	Geregistreerde indicatie en plaatsbepaling	44
4.1.2	Werkingsmechanisme	44
4.1.3	Medische argumenten	44

4.1.4	Effectiviteitsargumenten	45
4.1.5	Passend onderzoekargumenten	46
4.1.6	Overige argumenten	47
4.1.7	Afweging relevante aspecten	47
4.2	Eindconclusie	48
5	Farmacotherapeutisch Kompas	49
5.1	Oud advies	49
5.2	Nieuw advies	49
	Bijlage 1: Zoekstrategie	50
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	51
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	56
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	57
	Bijlage 5: Baseline tabel	58
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	62
	Bijlage 7: GRADE evidence profiel	63
	Literatuur	72

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
6MWD	6-minutenloopafstand (<i>6 Minutes Walking Distance</i>)
ActRIIA	Type IIA activinereceptor
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
cMRI	<i>Cardiale Magnetic Resonance Imaging</i>
COMPERA	<i>Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension</i>
CPET	Cardiopulmonale inspanningstest (<i>cardiopulmonary exercise test</i>)
CYP	Cytochroom P450
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5-Dimension 5-Level</i>
EQ VAS	<i>EuroQol Visual Analogue Scale</i>
ERA	Endotheline receptor antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FU	<i>Follow up</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
LVEF	Linkerventrieklejectiefractie
MACE	Ernstige hart-en-vaat-gerelateerde events (<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MD	Gemiddeld verschil (<i>Mean difference</i>)
MID	Minimaal relevant verschil (<i>minimal important difference</i>)
NT-proBNP	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonale arteriële hypertensie
PAH-SYMPACT	<i>Pulmonary Arterial Hypertension – Symptoms and Impact</i>
PDE-5 remmer	Fosfodiësterase-5 inhibitor
PH	Pulmonale hypertensie
PRA	Prostacycline receptor agonist
PRIME	<i>PRiority Medicines scheme</i>
PVOD	Pulmonale Veno-Occlusieve Ziekte (<i>Pulmonary Veno-Occlusive Disease</i>)
PVR	Pulmonale vaatweerstand (<i>Pulmonary Vascular Resistance</i>)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
REVEAL Lite 2.0	<i>Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Disease Management Lite 2.0</i>
RR	Relatief risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TIA	<i>Transient Ischaemic Attack</i>
TTCW	Tijd tot eerste voorval van morbiditeit of mortaliteit (<i>Time To Clinical Worsening</i>)
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WHO FC	World Health Organization Functionele Klasse (<i>Functional Class</i>)
ZIN	Zorginstituut Nederland

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van sotatercept (Winrevair®) bij de behandeling van volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) van WHO functionele klasse II, III en IV. Sotatercept is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg en selexipag op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Pulmonale hypertensie betekent een hoge bloeddruk in de longvaten. Het heet pulmonale arteriële hypertensie (PAH) als dit komt door veranderingen in de wand van de bloedvaten. Die veranderingen maken de wand dikker, waardoor het bloed moeilijker door het bloedvat stroomt. Dit zorgt voor een hogere bloeddruk. Er ontstaat daardoor ook meer druk in de rechterhelft van het hart. Het hart kan het bloed minder goed rondpompen. Door deze overbelasting gaat de rechterhartkamer steeds minder werken, en uiteindelijk falen. Door de verminderde hartfunctie krijgen patiënten steeds meer beperkingen in hun dagelijks functioneren. Vaak overlijden zij uiteindelijk door hartfalen of plotselinge hartdood.

Patiënten worden op dit moment behandeld met een combinatiebehandeling van vaatverwijders. Na diagnose krijgen patiënten afhankelijk van hun kans op sterfte een behandeling bestaande uit twee (dual) of drie geneesmiddelen (triple). In uitzonderlijke gevallen wordt er gestart met één geneesmiddel bijvoorbeeld bij patiënten met hartziekten. De behandeling bij de meeste patiënten bestaat uit een endotheline-receptor antagonist (ERA) en een orale fosfodiesterase-5 remmer (PDE-5 remmer). Bij patiënten met een hoge kans op sterfte wordt aan de behandeling direct een parenterale prostacycline analoog via een continue infuuspomp toegevoegd. Na 3 tot 4 maanden wordt de behandeling opnieuw bekeken. Als de patiënt dan geen lage kans op sterfte heeft bereikt en de patiënten duale therapie gebruiken kan er aan de behandeling selexipag of een prostacycline infuuspomp worden toegevoegd of extra behandeling wordt nog uitgesteld. Dit gebeurt altijd in overleg met de patiënt. De prostacycline infuuspomp heeft invloed op de bewegingsmogelijkheden, het sociale leven en het mentale welzijn van patiënten. Het geneesmiddel werkt direct, maar bij het uitvallen van de pomp ontstaat er ook direct een levensbedreigende situatie. Patiënten willen om die reden behandeling met de prostacycline infuuspomp zo lang mogelijk uitstellen. Bij patiënten met triple therapie is de laatste behandeloptie een longtransplantatie.

Sotatercept is een nieuw geneesmiddel met een ander werkingsmechanisme dat in tegenstelling tot de huidige middelen de oorzaak van PAH aanpakt. De beroepsgroep ziet een plaats voor sotatercept bij patiënten met PAH die geen lage kans op sterfte bereiken ondanks behandeling met duale of triple therapie. Bij patiënten die duale therapie gebruiken en die een hoge kans op sterfte hebben of snel achteruitgaan wordt er eerst gestart met de prostacycline infuuspomp en wordt sotatercept pas op een later moment aan de behandeling toegevoegd. Dit komt doordat de prostacycline infuuspomp direct werkt, terwijl sotatercept een paar weken nodig heeft om zijn maximale effect te behalen. Om die reden ziet het Zorginstituut een duidelijk andere plaats voor de prostacycline infuuspomp en is deze niet meegenomen als vergelijkende behandeling in de beoordeling. In de beoordeling door het Zorginstituut wordt op basis van de input van de beroepsgroep en patiëntenvereniging een vergelijking gemaakt met best ondersteunende zorg en met selexipag.

De effectiviteit en veiligheid van sotatercept ten opzichte van best ondersteunende zorg is onderzocht in vier gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde studies, HYPERION, PULSAR, STELLAR en ZENITH. Er zijn geen studies of netwerk meta-analyses waarin sotatercept direct is vergeleken met selexipag. Daarom is voor de naïeve indirecte vergelijking tussen sotatercept en selexipag gebruikt gemaakt van twee placebogecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studies van selexipag, GRIPHON en TRACE.

Voor de vergelijking met best ondersteunende zorg heeft het Zorginstituut een berekening uitgevoerd met de resultaten uit de verschillende studies. Het effect op de algehele sterfte is vanwege de korte follow-up duur en het lage aantal sterfgevallen in de studies zeer onzeker. De puntschatter liet een mogelijke klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte zien, maar door de brede betrouwbaarheidsintervallen zijn er geen harde conclusies te trekken. Sotatercept zorgt vergeleken met best ondersteunende zorg waarschijnlijk voor een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekenhuisopname voor PAH en dit effect was zelfs zeer groot. Voor beide uitkomsten is er een kans op een onderschatting van het effect veroorzaakt door de opzet van de studie waarbij patiënten met een niet-fatale gebeurtenis de studie moesten stoppen. In de HYPERION en STELLAR was hiervan al sprake bij een verslechtering van de inspanningscapaciteit. Dit gebeurde vaker in de placebogroep dan in de sotaterceptgroep. Er was mogelijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven vergeleken met best ondersteunende zorg. Er waren geen aanwijzingen dat sotatercept zorgt voor een klinisch relevant effect op een ernstig ongunstig effect en het effect op de kans van het staken van de behandeling wegens een ongunstig effect was zeer onzeker.

Voor beoordeling van de naïeve indirecte vergelijking tussen sotatercept en selexipag was het bewijs van zeer lage kwaliteit voor de uitkomsten algehele sterfte, de ernstige ongunstige effecten en de stakers als gevolg van ongunstige effecten. Door de te korte follow-up duur, de brede betrouwbaarheidsintervallen en de verschillen in studiepopulatie en follow-up duur tussen de studies van sotatercept en selexipag, is het effect zeer onzeker. Zowel sotatercept als selexipag zorgen voor een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekenhuisopname voor PAH vergeleken met best ondersteunende zorg. Het relatieve effect van sotatercept is echter wel groter en de betrouwbaarheidsintervallen overlappen niet. Dit geeft vertrouwen in het voordeel van sotatercept vergeleken met selexipag. Beide middelen hadden geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Ook andere belangrijke uitkomsten als de inspanningscapaciteit, de NT-proBNP waarde en de tijd tot een eerste gebeurtenis van klinische verslechtering waren in het voordeel van sotatercept. De bijwerkingenprofielen van beide middelen verschillen door een verschil in werkingsmechanisme. Er was geen verschil tussen sotatercept en selexipag in de kans op het optreden van een ernstig ongunstig effect vergeleken met best ondersteunende zorg. Het aantal stakers vanwege een ongunstig effect is mogelijk wel in het voordeel voor sotatercept vergeleken met selexipag. Sotatercept wordt daarom mogelijk beter verdragen door patiënten dan selexipag.

Het is op dit moment niet bekend of sotatercept ook het gebruik van een prostacycline infuuspomp kan voorkomen of verminderen. Ook zijn er onvoldoende gegevens of sotatercept een longtransplantatie kon voorkomen. Naast het ontbreken van een klinisch relevant effect op sterfte zijn dit de voornaamste onzekerheden van de effectiviteit van sotatercept. De HYPERION en ZENITH studie zijn beiden vroegtijdig gestopt vanwege het grote effect op vooral het aantal ziekenhuisopnames dat werd gezien in de ZENITH studie tijdens de eerste interim-analyse. Het werd als niet ethisch gezien om de studies voort te zetten. Hiermee lijkt het onwaarschijnlijk dat er voor deze specifieke patiëntpopulatie nog een nieuwe gerandomiseerde placebogecontroleerde studie wordt opgezet. De open-label extensie studie, SOTERIA, loopt nog wel en kan aanvullend bewijs geven alhoewel in deze studie een controlegroep ontbreekt.

Ondanks de onzekerheid over het effect op de algehele sterfte komt het Zorginstituut vanwege het zeer grote klinisch relevante effect van sotatercept op het voorkomen van ziekenhuisopname voor PAH tot de conclusie dat sotatercept een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg en selexipag. Sotatercept is op dit moment het eerste middel dat de oorzaak van PAH aanpakt. Het is daarmee mogelijk ook het eerste geneesmiddel dat de ziekteprogressie kan vertragen of zelfs geheel kan stoppen. Het effect op het voorkomen van sterfte en de kwaliteit van leven is niet met empirische data onderbouwd, maar wordt wel aannemelijk geacht. De open-label extensiestudie zal hier in de toekomst meer duidelijkheid over geven. Het Zorginstituut vindt wel dat er gepast gebruik afspraken moeten komen en dat in de praktijk nog onderzocht moet worden of sotatercept het gebruik van de prostacycline infuuspomp kan verminderen.

Sotatercept voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en WHO FC II, III of IV die ondanks hun huidige behandeling voor PAH geen laag risico op sterfte bereiken. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij volwassenen met PAH met WHO FC II of III die behandeld worden met duale therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico op sterfte en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben, heeft het geneesmiddel daarnaast ook een meerwaarde ten opzichte van selexipag.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in de toets onderlinge vervangbaarheid van sotatercept (Winrevair®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 10 augustus 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van sotatercept bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en WHO functionele klasse (FC) II, III of IV t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Sotatercept (Winrevair®)

Type toedieningsvorm¹:

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor subcutane injectie.

Geregistreerde indicatie¹:

Sotatercept is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen met WHO functionele klasse (FC) II, III en IV. Sotatercept wordt gebruikt in combinatie met andere behandelingen voor PAH.

Claim van de registratiehouder:

Sotatercept heeft, in combinatie met PAH achtergrondtherapie, bij de behandeling van PAH bij volwassenen met WHO functionele klasse (FC) II, III of IV een meerwaarde ten opzichte van placebo en ten opzichte van een prostacycline-receptor agonist (selexipag) en een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van een intraveneus of subcutane prostacycline analoog.

Doseringsadvies¹:

Sotatercept wordt eenmaal per 3 weken toegediend via 1 subcutane injectie. De hoeveelheid is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. De startdosering is 0,3 mg/kg lichaamsgewicht per 3 weken en deze wordt geleidelijk verhoogd tot een onderhoudsdosering van 0,7 mg/kg lichaamsgewicht per 3 weken. De behandeling wordt voortgezet met deze onderhoudsdosis tenzij er een dosisaanpassing nodig is vanwege verlaagd hemoglobine of een verlaagd aantal bloedplaatjes.

Samenstelling¹:

Elke injectieflacon bevat 45 mg of 60 mg sotatercept. Na het oplossen van het poeder in het oplosmiddel bevat elke ml oplossing 50 mg sotatercept.

Werkingsmechanisme¹:

Sotatercept is een activinesignaleringsremmer met een hoge selectiviteit voor activine A.

Activine A is een groeifactor die bindt aan de type IIA activinereceptor (ActRIIA). Het reguleert de belangrijkste signalen voor ontstekingen, celgroei, celdood en weefselhomeostase. Bij PAH-patiënten is activine A verhoogd. In de bloedvaten zorgt de binding van activine A aan ActRIIA voor meer celgroei in de bloedvatwand. Gelijktijdig met het activeren van deze signalen worden de signalen voor het stoppen van celgroei via *bone morphogenetic protein* receptor type II (BMPRII) verminderd. Bij mensen met PAH is de hoeveelheid activine A verhoogd. Daardoor ontstaat een disbalans tussen de ActRIIA en BMPRII wat leidt tot verhoogde celgroei van cellen in de longslagaders. Door de verhoogde celgroei wordt de bloedvatwand dikker en de opening van het bloedvat nauwer waardoor de weerstand in het bloedvat toeneemt. Dit alles leidt tot een verhoogde bloeddruk in de longslagaders. Sotatercept bindt aan Activine A en zorgt er daardoor voor dat Activine A niet kan binden aan ActRIIA. Hierdoor wordt de balans tussen ActRIIA en BMPRII hersteld en neemt de celgroei in de longslagaders af. Doordat de dikte van de bloedvatwand afneemt, wordt de bloeddruk in de longslagaders verlaagd.

Bijzonderheden:

Sotatercept is een weesgeneesmiddel en is met een versneld toelatingstraject (*priority medicine* (PRIME)) in 2024 geregistreerd voor PAH WHO FC II en III². In januari 2026 is de indicatie naar aanleiding van resultaten uit de ZENITH studie uitgebreid voor PAH WHO FC IV³. Het

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) betekent een hoge bloeddruk in de longslagaders en het is een van de twee zeldzame vormen van pulmonale hypertensie (PH). De verhoogde bloeddruk in de longslagader ontstaat doordat de bloedvatwand van de longslagader en de kleine vertakkingen van de longslagader dikker en stijver worden. Hierdoor worden deze bloedvaten nauwer en kan het bloed hier minder goed door stromen. De rechterhartkamer moet hierdoor harder werken om voldoende bloed via de vernauwde longslagader naar de longen te pompen. Er stroomt minder bloed door de longslagaders waardoor er vanuit de longblaasjes minder zuurstof in het bloed wordt opgenomen. Het gevolg hiervan is dat er minder zuurstof beschikbaar is voor alle organen en spieren. Na verloop van tijd worden de spieren van de rechterhartwand steeds dikker om het pompen door de steeds verder vernauwende longslagaders te kunnen blijven volhouden. Ook worden de rechterhartkamer en de rechterhartboezem zelf wijder. Dit alles gaat ten koste van de werking van het linkerdeel van het hart wat steeds minder goed in staat is om voldoende zuurstofrijk bloed naar de rest van het lichaam te pompen. Uiteindelijk kan het rechtergedeelte van het hart niet meer oppompen tegen de hoge druk in de longslagader en ontstaat er hartfalen.⁴

Bij PAH-patiënten is activine A verhoogd⁵. Bij de meeste patiënten is de onderliggende oorzaak van PAH vaak onduidelijk (idiopathische PAH)⁴. Bij sommige patiënten is er wel een duidelijke oorzaak voor PAH aan te wijzen en deze oorzaken kunnen zijn erfelijke aanleg, aangeboren hartafwijkingen, infectieziekten, leverziekte, auto-immuunziekten, medicijnen, drugs of giftige stoffen⁴.

1.2.2 Symptomen en ernst

PAH kan veel verschillende klachten geven. De klachten worden veroorzaakt door de mindere werking van het hart en de lagere hoeveelheid zuurstof in het bloed. PAH is ongeneeslijk en heeft een progressief ziektebeloop waarbij de klachten steeds verder toenemen in aantal en ernst. In het begin zijn er bij inspanning klachten als kortademigheid, duizeligheid, flauwvallen en hartkloppingen. Ook komt erge vermoeidheid vaak voor. De meeste mensen met PAH denken in eerste instantie dat hun klachten veroorzaakt worden door een slechte conditie. Naarmate de ziekte vordert en erger wordt, krijgen de mensen met PAH ook steeds vaker last van deze klachten in rust en niet meer alleen bij inspanning. Daarnaast zijn pijn op de borst, hoestbuien, blauwe nagels en lippen (door zuurstoftekort), gezwollen benen, voeten en enkels (oedeem), en koude handen en voeten veelvoorkomende klachten.⁶⁻⁸

De huidige behandelingen zijn vooral gericht op het verwijderen van de bloedvaten in de longen en daarmee vooral het verminderen van de klachten⁹. De huidige middelen grijpen niet in op het ziekteproces en kunnen daardoor de ziekte alleen enigszins vertragen door vaatverwijding totdat de longvaten niet verder kunnen worden verwijdt met medicatie⁹. De ziekte wordt vaak pas in een laat stadium, na 1 tot 3 jaar, ontdekt¹⁰. Er wordt namelijk vaak eerst gedacht aan meer voorkomende ziekte als astma of hyperventilatie voordat er onderzocht wordt of er sprake is van pulmonale hypertensie^{11, 10}. De levensverwachting na diagnose is op dit moment 2 tot 3 jaar zonder behandeling en 5 tot 7 jaar met behandeling^{12, 13}. Hartfalen en plotselinge hartdood zijn de meest voorkomende doodsoorzaken van PAH^{14, 15}.

Door de steeds verdere achteruitgang van het inspanningsvermogen wordt het uitvoeren van de dagelijkse bezigheden steeds moeilijker en vermindert de kwaliteit van leven¹⁶. Ook heeft het gebruik van een infuuspomp met een prostacycline analoog in een later stadium van de ziekte een grote negatieve impact op de dagelijkse bezigheden en kwaliteit van leven¹⁶.

Voor het bepalen van de ernst van de klachten wordt in de richtlijnen gebruik gemaakt van de functionele klasse indeling van de WHO. Deze klasse indeling is afgeleid van de New York Heart Association (NYHA) klasse die wordt gebruikt bij het bepalen van de ernst van hartfalen¹⁷.

Tabel 1: Functionele klasse indeling van de WHO (WHO FC) voor het bepalen van de ernst van de klachten van pulmonale hypertensie¹⁷

WHO-FC	Omschrijving
I	Alledaagse lichamelijke inspanning veroorzaakt niet al te veel klachten.
II	Er is sprake van een geringe beperking van lichamelijke activiteit. In rust zijn er geen klachten, maar alledaagse inspanning leidt tot kortademigheid, vermoeidheid, pijn op de borst of bijna flauwvallen.
III	Sterke beperking van de lichamelijke activiteit. In rust zijn er geen klachten, maar zelfs bij minder dan alledaagse inspanning zijn er klachten van kortademigheid, vermoeidheid, pijn op de borst of bijna flauwvallen.
IV	Lichamelijke inspanning zonder klachten is niet mogelijk. Er zijn klachten van rechterhartfalen. Kortademigheid en vermoeidheid kunnen zelfs in rust aanwezig zijn. Klachten nemen toe bij elke lichamelijke inspanning.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

In de Europese richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) en de European Respiratory Society (ERS) voor pulmonale hypertensie wordt een prevalentie van PAH genoemd van 48 tot 55 per miljoen inwoners en een incidentie van PAH van 6 per miljoen inwoners¹⁷. Er zouden dan op basis van deze cijfers tussen de 864 tot 990 mensen met PAH in Nederland zijn en jaarlijks zouden er ongeveer 108 patiënten worden gediagnosticeerd met PAH.

PAH komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen¹⁷. Er is wel een verschuiving^{17, 12}. Vroeger werd de ziekte vooral vastgesteld bij relatief jonge vrouwen (30-40 jaar), maar tegenwoordig wordt de ziekte ook vaker vastgesteld bij oudere mannen en vrouwen (>60 jaar) met hart- en vaatziekten^{17, 12}.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Er is geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van PAH. Er is wel een Europese richtlijn voor de diagnose en behandeling van pulmonale hypertensie van de European Society of Cardiology (ESC) en de European Respiratory Society (ERS) uit 2022¹⁷. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij in grote lijnen in Nederland ook deze Europese richtlijn gebruiken bij de keuze van de behandeling voor een patiënt met PAH. Er zijn een aantal punten waarop de Nederlandse beroepsgroep afwijkt van de Europese behandelrichtlijn. De behandeling van PAH vindt in Nederland plaats in expertisecentra voor pulmonale hypertensie.

Volgens de beroepsgroep en de patiëntenvereniging is het ultieme behandeldoel genezing. Aangezien dit nu nog niet mogelijk is, is de behandeling gericht op het voorkomen van sterfte en het verbeteren van de kwaliteit van leven¹⁷. In de Europese richtlijn is het bereiken en behouden van een laag risico op sterfte ook een behandeldoel¹⁷. Het risico op sterfte wordt in de Europese richtlijn vastgesteld door middel van een risicobeoordeling¹⁷. De Nederlandse beroepsgroep volgt in grote lijnen deze risicobeoordeling. Hieronder volgt het door de Nederlandse beroepsgroep vastgestelde behandelalgoritme.

Na diagnose wordt bij patiënten het risico op sterfte bepaald aan de hand van een uitgebreide risicobeoordeling waarin patiënten worden onderverdeeld in drie risicoklassen (laag, matig of hoog). In deze eerste risicobeoordeling wordt gekeken naar verschillende risicofactoren waaronder biomarkers (NT-proBNP en BNP), klinische testen (6 minuten looptest (6MWD), cardiopulmonale inspanningstest (CPET), echografie van hart en vaten, cardiale *Magnetic Resonance Imaging* (cMRI) en hemodynamica) en mate van klachten (klachten van rechterhartfalen, ziekteprogressie, aanwezigheid bijna flauwvallen en WHO-FC klasse). De startbehandeling is afhankelijk van het risicoprofiel en de aanwezigheid van cardiopulmonale comorbiditeiten.¹⁷

In Nederland krijgen de meeste patiënten eerst een behandeling met een duale combinatietherapie bestaande uit endotheline-receptor antagonist (ERA) (1^e keus ambrisentan of macitentan) en een orale fosfodiesterase-5 remmer (PDE-5 remmer) (1^e keus tadalafil).^{11, 17}

Het direct starten met triple combinatietherapie bestaande uit een ERA, een orale PDE-5 remmer en een parenterale prostacycline-analoog (epoprostenol (intraveneus) of treprostenil (subcutaan of intraveneus) na diagnose is in Nederland voorbehouden aan patiënten met een hoog risico op sterfte die vaak ook een snelle achteruitgang van de ziekte hebben. De parenterale prostacycline-analoog wordt vanwege de korte halfwaardetijd continu toegediend door middel van een subcutane of intraveneuze infuuspomp¹⁷. Behandeling met een prostacycline infuuspomp is volgens de beroepsgroep en patiëntenvereniging snel en bewezen effectief, maar ook zeer ingrijpend voor de patiënt. Het gebruik van een prostacycline infuuspomp gaat namelijk ook gepaard met een verhoogd risico op complicaties zoals sepsis^{19, 17}. Daarnaast moet bij het uitvallen van de pomp met spoed een ambulance beschikbaar zijn om de patiënt te kunnen helpen met het aansluiten van een nieuwe pomp. Om die reden geeft de Nederlandse beroepsgroep aan dat het wel of niet starten van een prostacycline infuuspomp een gewogen beslissing is in overleg met de patiënt. Daarom kan besloten worden om bij patiënten een meer afwachtend beleid te voeren.

Na een periode van drie tot vier maanden behandeling wordt het risico van de patiënt opnieuw bepaald aan de hand van een eenvoudigere risicobeoordeling waarbij patiënten worden onderverdeeld in vier risicoklassen (laag, middelmatig-laag, middelmatig-hoog en hoog). In deze vereenvoudigde risicobeoordeling wordt gekeken naar de WHO-FC klasse, de 6MWD en de BNP of NT-proBNP¹⁷. Patiënten die een laag risico hebben na de eerste behandeling gaan door met hun huidige behandeling. Als patiënten op duale therapie geen laag risico bereiken wordt indien verantwoord de behandeling ofwel gecontinueerd (uitstellen additionele therapie) ofwel de orale receptor agonist (PRA) selexipag gegeven. De Nederlandse beroepsgroep is niet overtuigd van de toegevoegde waarde van selexipag. De mening is echter niet eenduidig, want data uit de zorgcijfersdatabank laten zien dat selexipag regelmatig wordt voorgeschreven in Nederland (235 gebruikers in 2025 op ongeveer 864 PAH patiënten)²⁰. Op basis van de cijfers geeft de beroepsgroep aan dat selexipag wellicht wordt ingezet bij patiënten die eigenlijk in aanmerking zouden komen voor de pomp maar dat niet willen of daar om andere redenen niet geschikt voor zijn. De beroepsgroep geeft aan dat het starten van een prostacycline infuuspomp wordt overwogen bij patiënten met een middelmatig (laag en hoog) risico met (snelle) achteruitgang naar hoog risico. Volgens de laatste inzichten komen nu ook patiënten met achteruitgang die een middelmatig-hoog risico op sterfte houden of krijgen in aanmerking voor de prostacycline infuuspomp. De beroepsgroep merkt verder op dat niet iedere patiënt geschikt is voor de pomp vanwege de complexiteit van de behandeling. Het wel of niet starten van een intraveneuze of subcutane prostacycline infuuspomp is daarom een gewogen beslissing in samenspraak met de patiënt en er kan worden besloten een meer afwachtend beleid te voeren. De patiëntenvereniging geeft aan dat veel patiënten het starten van een prostacycline infuuspomp zo lang mogelijk willen uitstellen omdat zij vinden dat een prostacycline infuuspomp een enorme impact heeft op het dagelijks leven. Dit blijkt ook uit de gebruiksaantallen die een beperkt aantal gebruikers van de pomp laten zien (86 patiënten in 2025) en geen grote toename van het gebruik in de afgelopen jaren.

Als patiënten ondanks de maximale, triple therapie van ERA, PDE5-remmer/riociguat en prostacycline pomp geen laag risico bereiken, is een longtransplantatie op dit moment de laatste behandeloptie¹⁷.

Plaats in de behandeling

Sotatercept is nog niet opgenomen in de Europese richtlijn. Op het zevende wereld symposium voor Pulmonale hypertensie werd al wel een voorstel gedaan voor een mogelijke plaats voor sotatercept in de behandeling van PAH¹⁸. De beroepsgroep heeft aangegeven dat er op dit moment vanuit de Europese beroepsgroep, ERS en ESC, wordt gewerkt aan een officieel standpunt over de plaats van sotatercept in de behandeling. Ook de Nederlandse beroepsgroep heeft een plaatsbepaling gegeven voor sotatercept en deze is gelijk aan de plaats die in het

artikel van het symposium werd voorgesteld. De beroepsgroep ziet een plaats voor sotatercept bij volwassenen met PAH die:

- triple combinatietherapie (ERA, PDE-5 remmer/riociguat en een prostacycline infuuspomp) gebruiken en geen laag risico op sterfte bereiken
- duale combinatietherapie (ERA en PDE-5 remmer/riociguat) gebruiken, een stabiele ziekte of een langzame achteruitgang van de ziekte hebben en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico op sterfte hebben

Bij volwassenen met PAH met een snelle achteruitgang van de ziekte of een hoog risico op sterfte die duale therapie gebruiken, adviseert de beroepsgroep vanwege de directe werking van de prostacycline infuuspomp om eerst de pomp toe te voegen aan de duale therapie en pas op een later moment sotatercept toe te voegen aan de triple combinatietherapie. Het Zorginstituut zal in deze beoordeling geen vergelijking maken met een prostacycline infuuspomp. Het Zorginstituut is van mening dat de prostacycline infuuspomp en sotatercept een duidelijk andere plaats in de behandeling hebben. De prostacycline infuuspomp werkt in tegenstelling tot sotatercept direct, maar heeft een grote impact op het dagelijks leven van patiënten. Ook hebben de patiënten de nadrukkelijke wens om een behandeling met een pomp zo lang mogelijk uit te stellen en is dit voor hun een patiënt relevante uitkomst. Door de komst van sotatercept zal het behandellandschap veranderen. Waarbij het gebruik van een pomp voorbehouden zal zijn bij patiënten die een hoog risico op sterfte hebben of die (snel) achteruitgaan richting een hoog risico op sterfte. In de praktijk zal volgens het Zorginstituut sotatercept dus voor of na de prostacycline infuuspomp worden ingezet.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet sotatercept (Winrevair®) bij de behandeling van volwassenen met PAH met WHO FC II, III of IV die geen laag risico bereiken ondanks hun huidige behandeling voor PAH aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Voor patiënten met duale therapie en een langzame verslechtering van de ziekte lijkt in de praktijk zowel te worden gekozen voor een afwachtend beleid als voor selexipag. Daarom wordt voor patiënten met duale therapie vergeleken met best ondersteunende zorg en met selexipag. Voor patiënten met triple therapie wordt vergeleken met best ondersteunende zorg. In de PICO worden de patiënten met duale en triple therapie samengevoegd voor de beoordeling versus best ondersteunende zorg.

2.1.1 PICO

Tabel 2: PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie:	Volwassenen met PAH die: A. worden behandeld met duale therapie (ERA en PDE5 remmer/riociguat) of triple therapie (ERA, PDE5-remmer/riociguat en een prostacycline infuuspomp) en WHO FC II, III of IV en geen laag risico bereikt hebben. B. worden behandeld met duale therapie (ERA en PDE5 remmer/riociguat) en WHO FC II of III, middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben.
Interventie	Sotatercept
Controle-interventie	A. Best ondersteunende zorg B. Selexipag
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten:</u> – Algehele sterfte – Ziekenhuisopname voor PAH – Escalatie van de behandeling (longtransplantatie, op wachtlijst voor longtransplantatie of starten met een prostacycline infuuspomp) – Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten:</u> – Ernstige ongunstige effecten – Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Relevante follow-up duur	Het Zorginstituut acht voor een langdurige en levenslange behandeling een minimale follow-up duur van 12 maanden noodzakelijk om een effect op de uitkomsten als ziekenhuisopname voor PAH, escalatie van de behandeling, en veiligheid te kunnen bepalen. Bij voorkeur zou deze follow-up zelfs langer zijn vanwege de zeer kleine patiëntenpopulatie en omdat dit een levenslange behandeling is. Voor de kwaliteit van leven is een minimale follow-up duur van zes maanden vereist, ook hier is een langere follow-up duur wenselijk. Voor de algehele sterfte is een langere follow-up duur vereist. De mediane overleving van PAH met adequate behandeling is 5 tot 7 jaar^{12, 13}. Voor het bepalen van een effect op sterfte is daarom een minimale follow-up duur van 5 jaar gewenst. Voor het meten van het aantal longtransplantaties is ook een langere follow-up duur nodig. Een longtransplantatie wordt met name uitgevoerd bij patiënten met een hoog risico op overlijden¹⁷. Voor deze patiënten is de mediane overleving ongeveer 3 jaar²¹ en zou de minimale vereiste follow-up duur daarom dus 3 jaar zijn.
--------------------------	--

2.1.2 *Studieopzet en passend onderzoek*

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde en gecontroleerde, dubbel-geblindeerde klinische studie haalbaar en wenselijk is. Voor de vergelijking met selexipag is een direct vergelijkende studie wenselijk. Het is mogelijk niet haalbaar omdat er binnen de beroepsgroep veel discussie is over de effectiviteit van selexipag en de groep waarbij het in de richtlijn wordt ingezet relatief klein is. Om een klinisch relevant effect te kunnen vinden op de algehele sterfte en de kans op een longtransplantatie is een groter patiëntaantal en een lange follow-up duur (langer dan 5 jaar) noodzakelijk. Om die reden is het voor deze uitkomstmaten mogelijk niet haalbaar om gedurende de gehele vereiste follow-up duur een dubbelblinde gecontroleerde studie uit te voeren.

2.1.3 *Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen*

Gunstige effecten:

Algehele sterfte

Het Zorginstituut beschouwt de algehele sterfte als een voor de patiënt relevante en daarmee ook cruciale uitkomst voor de beoordeling. PAH is een ernstige en ongeneeslijke chronische ziekte waarbij ziekteprogressie uiteindelijk leidt tot hartfalen en sterfte¹⁷. Zowel de Europese richtlijn, als de beroepsgroep en de patiëntenvereniging noemen het voorkomen van sterfte en het verlengen van de levensverwachting als een van de belangrijkste behandeldoelen¹⁷. In de Europese richtlijn is de behandeling op dit moment erop gericht om een zo laag mogelijk risico op sterfte te bereiken¹⁷.

De algehele sterfte kan in studies worden gemeten met het aantal sterfgevallen. Hierbij gaat de voorkeur uit naar het meten van de sterfte ongeacht oorzaak als afzonderlijke uitkomstmaat²². Het bepalen van een effect op sterfte is lastig omdat hiervoor een relatief lange follow-up duur (meer dan 5 jaar) en grote patiëntaantallen nodig zijn²². Om die reden stelde de CHMP-richtlijn voor wetenschappelijk onderzoek bij pulmonale arteriële hypertensie om in de studies voor het bepalen van een effect op de ziekte gebruik te maken van een samengestelde uitkomstmaat, tijd tot klinische verslechtering (TTCW)²². De sterfte ongeacht oorzaak moest wel worden meegenomen in de studies en het effect op sterfte kan worden bevestigd door het uitvoeren van een lange termijn open-label extensiestudie²².

Voor de sterfte ongeacht oorzaak is op dit moment geen klinische relevantiegrens vastgesteld.

Ziekenhuisopname voor PAH

Ziekenhuisopname voor PAH wordt gezien als een goede voorspeller van de verslechtering van PAH^{23, 24}. Patiënten met een ernstigere ziekte en snellere progressie van de ziekte hebben een verhoogde kans op ziekenhuisopname²³. Progressie van PAH leidt tot complicaties zoals hartfalen waarbij een patiënt een verhoogd risico op ziekenhuisopname heeft, maar ook de huidige behandelingen van PAH, vooral de behandeling met een prostacycline infuuspomp, kunnen leiden tot complicaties waaronder sepsis. In een observationele studie bij patiënten met PAH werd gevonden dat patiënten met een eerste ziekenhuisopname een hogere kans op overlijden hebben dan patiënten zonder een ziekenhuisopname²³. Patiënten met meerdere ziekenhuisopnames hebben de hoogste kans op sterfte²³. Een ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH is een ingrijpende gebeurtenis voor de patiënt en is daarmee ook een relevante uitkomst voor de patiënt. Hoewel ziekenhuisopname gelinkt is aan verhoogde sterfte ziet het Zorginstituut om deze laatste reden ziekenhuisopname voor PAH als een opzichzelfstaande cruciale uitkomst.

Ziekenhuisopname voor PAH kan in studies worden gemeten met het aantal patiënten met minstens één ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH. Ziekenhuisopname is overigens een van de uitkomstmaten van de samengestelde uitkomstmaat, tijd tot klinische verslechtering (TTCW)²². Het Zorginstituut stelt dat voor ziekenhuisopnames een minimale follow-up periode van een jaar noodzakelijk is.

Voor ziekenhuisopname voor PAH is op dit moment geen klinische relevantiegrens vastgesteld.

Escalatie van de behandeling (Longtransplantatie, op wachtlijst voor longtransplantatie of het starten met een prostacycline infuuspomp)

Het Zorginstituut beschouwt het escaleren van de behandeling als een cruciale uitkomst in de beoordeling. Voor patiënten die behandeld worden met duale therapie is het voorkomen van een prostacycline infuuspomp een cruciale uitkomst. De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat een prostacycline infuuspomp een grote impact heeft op het dagelijks leven van de patiënt. Zij zouden het liefst zien dat een nieuwe behandeling kan voorkomen dat er gestart moet worden met een prostacycline infuuspomp. Ook uit studies blijkt dat patiënten het gebruik van een prostacycline infuuspomp als zeer belastend ervaren en dit het liefst zo lang mogelijk uitstellen²⁵. De beroepsgroep ziet de prostacycline infuuspomp als een zeer effectieve behandeling bij acute verslechtering van klachten. Echter geven ook zij aan dat zij graag zouden zien dat patiënten niet langer continu behandeld hoeven te worden met deze therapie. Patiënten met triple therapie worden in Nederland vaak al behandeld met een prostacycline infuuspomp, voor hen is de laatste behandeloptie bij verdere achteruitgang een longtransplantatie¹⁷. Ook dit is een zeer ingrijpende behandeling en volgens de beroepsgroep een cruciale uitkomst. Daarnaast hebben patiënten die in aanmerking komen voor een infuuspomp of een longtransplantatie ook het grootste risico op overlijden.

Het Zorginstituut geeft de voorkeur om deze uitkomsten direct te meten met het aantal patiënten met een longtransplantatie, die in aanmerking komen voor een longtransplantatie of die moeten starten met een prostacycline infuuspomp. In studies worden deze uitkomstmaten vaak gemeten als onderdeel van de samengestelde uitkomstmaat, tijd tot klinische verslechtering (TTCW)²². Voor longtransplantaties is er een lange follow-up duur nodig om voldoende gebeurtenissen te vinden om het effect te kunnen bepalen. Een longtransplantatie wordt alleen overwogen bij patiënten met een hoog risico op maximale triple therapie¹⁷. Bij deze patiënten is de verwachte overlevingsduur ongeveer 3 jaar²¹. Voor het starten met een prostacycline infuuspomp is een kortere follow-up duur mogelijk al voldoende, alhoewel ook hier sprake is van een zeer kleine patiëntpopulatie omdat deze uitkomst alleen van belang is voor patiënten die duale therapie gebruiken en die nog niet in aanmerking komen voor verdere escalatie. In de toekomst zou echter ook het stoppen van een prostacycline infuuspomp een cruciale uitkomst kunnen zijn bij patiënten die op dit moment behandeld worden met triple therapie. In studies wordt op dit moment het starten met een prostacycline infuuspomp niet afzonderlijk gemeten.

Voor deze cruciale uitkomst is op dit moment nog geen klinische relevantiegrens vastgesteld.

Kwaliteit van leven, gemeten met PAH-SYMPACT

Kwaliteit van leven wordt door het Zorginstituut, de beroepsgroep en de patiëntenvereniging beschouwd als een patiëntrelevante en daarmee ook een cruciale uitkomst voor de beoordeling. Volgens de CHMP-richtlijn moet voor het meten daarvan een vragenlijst gebruikt worden die is gevalideerd voor de aandoening. De kwaliteit van leven is in studies voor PAH gemeten met o.a. de ziekte-specifieke kwaliteit van vragenlijst, de *Pulmonary Arterial Hypertension – Symptoms and Impact* (PAH-SYMPACT)²⁶⁻²⁸ maar ook de generieke vragenlijst, *EuroQol 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L)²⁹.

PAH-SYMPACT is een ziekte-specifieke en gevalideerde vragenlijst die wordt ingevuld door de patiënt. De vragenlijst bestaat uit meerdere domeinen met vragen en met de vragenlijst kunnen de klachten en de impact van PAH op het dagelijks leven worden gemeten^{30, 31}. De vragenlijst bestaat uit 22 vragen verdeeld over 4 domeinen: cardiopulmonale klachten (6 vragen), cardiovasculaire klachten (5 vragen), fysieke impact (7 vragen) en cognitieve/emotionele impact (4 vragen)^{30, 31}. De vragen worden gescoord met een vijf punten likert-schaal van 1 (geen effect) tot 5 (zeer ernstig)^{30, 31}. De score wordt per domein berekend. Hoe hoger de score, hoe slechter de kwaliteit van leven. Er is geen klinische relevantiegrens voor de PAH-SYMPACT vragenlijst vastgesteld.

EQ-5D-5L is een generieke vragenlijst voor het meten van de kwaliteit van leven die wordt ingevuld door de patiënten^{32, 33}. De vragenlijst bestaande uit vijf vragen, één vraag per domein. De domeinen in deze vragenlijst zijn mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie^{32, 33}. De vragen worden gescoord op een schaal van 1 tot 5. Aan de hand van het antwoord op de vragen kan een score worden berekend^{32, 33}. De berekening van de totaalscore is complex en kan variëren per land. Een hogere totaalscore is een betere kwaliteit van leven^{32, 33}. Daarnaast bevat de vragenlijst ook een visuele analoge schaal (EQ VAS) waarbij de patiënt zijn of haar kwaliteit van leven scoort op een schaal van 0 (slechtste gezondheid) tot 100 (beste gezondheid)^{32, 33}. De EQ-5D-5L is niet gevalideerd voor PAH en er is dus ook geen klinische relevantiegrens vastgesteld voor deze vragenlijst.

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut de ernstige ongunstige effecten (gemeten met incidentie) en de stakers als gevolg van ongunstige effecten (gemeten met aantal stakers als gevolg van een ongunstig effect) als cruciale uitkomsten mee in deze beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in januari 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over sotatercept en selezipag bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en WHO FC II, III of IV. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de *European Public Assessment Report* (EPAR) van de *European Medicines Agency* (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Als het artikel niet op basis van het abstract kon worden geëxcludeerd is het gehele artikel bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- (Netwerk)meta-analyses of gerandomiseerde klinische studies waarin sotatercept is vergeleken met best ondersteunende zorg (placebo) of selexipag bij volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV die duale of triple therapie gebruiken.
- (Netwerk)meta-analyses of gerandomiseerde klinische studies bij volwassenen met PAH en WHO FC II of III die duale therapie gebruiken waarin sotatercept of selexipag is vergeleken met best ondersteunende zorg (placebo) en die gebruikt konden worden voor een indirecte vergelijking tussen beiden middelen.

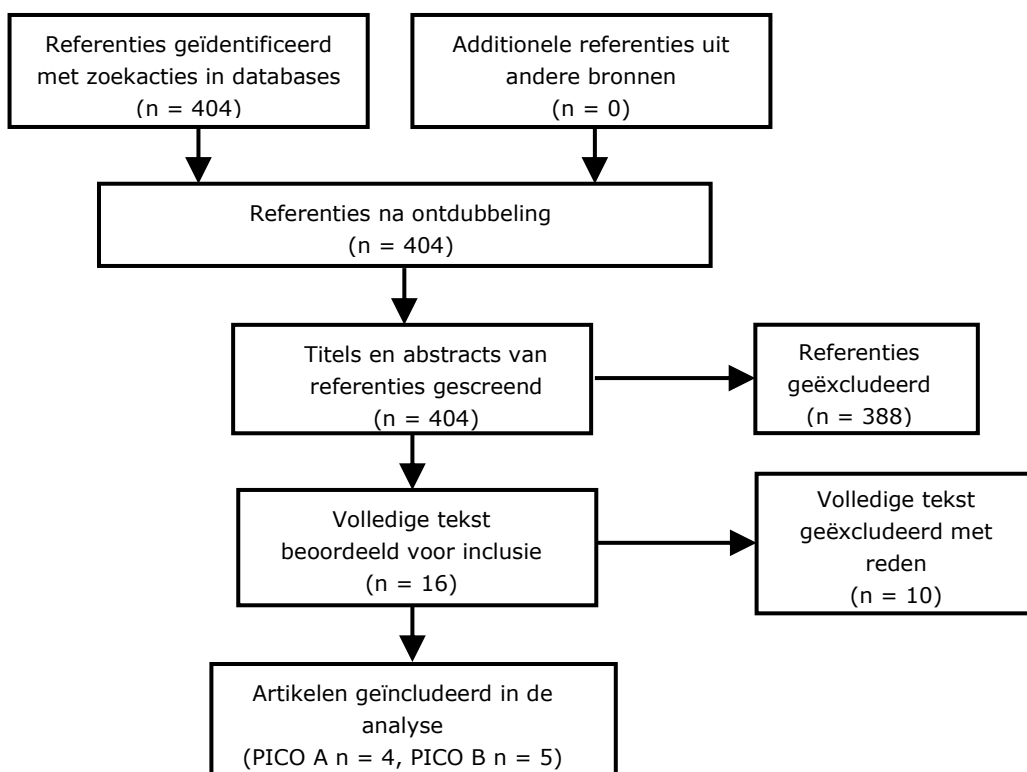
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen (posters en abstracts; abstracts)
- Beschouwende artikelen (*Expert opinion*, *'state-of-the-art'*, niet-systemische reviews)
- Case reports en case series

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 404 referenties, waarvan 4 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria voor PICO A en 5 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria voor PICO B. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces van de twee PICO's weer. Er werden 4 gepubliceerde studies (SOTERIA³⁴, GRIPHON OLE^{35, 36}, Simonneau et al. 2012³⁷ en SPECTRA³⁸) meegenomen als ondersteunend bewijs.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

Er zijn geen studies waarin sotatercept en selexipag direct met elkaar vergeleken zijn en die voldoen aan de PICO. Er zijn vier gerandomiseerde studies waarin sotatercept vergeleken is met placebo bij volwassenen met PAH^{26, 27, 29, 39}. Voor selexipag zijn er twee gerandomiseerde studies waarin selexipag is vergeleken met placebo bij patiënten met PAH^{40, 28}. Een derde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase II studie van selexipag (Simonneau et al. 2012³⁷) wordt alleen meegenomen als ondersteunend bewijs. Deze studie sloot het minst aan op de PICO omdat de behandelduur korter was dan de minimaal gestelde 24 weken.

HYPERION²⁶, PULSAR³⁹, STELLAR²⁷ en ZENITH²⁹ (Sotatercept versus placebo)

De effectiviteit en veiligheid van sotatercept is onderzocht in vier dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies. PULSAR³⁹ was een fase II studie en HYPERION²⁶, STELLAR²⁷ en ZENITH²⁹ waren fase III studies. Patiënten moesten bevestigde PAH hebben. Patiënten mochten geen HIV-gerelateerde of Schistosomiasis-gerelateerde PAH, portopulmonale hypertensie, een pulmonale veno-occlusieve ziekte of pulmonale hemangiomatosis hebben. Patiënten moesten ouder dan 18 jaar zijn in de HYPERION²⁶, PULSAR³⁹ en STELLAR²⁷ studie en tussen de 18 en 75 jaar oud zijn in de ZENITH²⁹ studie.

Patiënten hadden WHO FC II of III in de HYPERION²⁶, PULSAR³⁹ en STELLAR²⁷ studie, en WHO FC III of IV in de ZENITH²⁹ studie. Patiënten in de ZENITH²⁹ studie moesten daarnaast ook een hoog risico op overlijden hebben (gedefinieerd als een REVEAL LITE 2 score ≥ 9) en in de HYPERION studie moesten patiënten minstens een middelmatig risico op sterfte hebben (gedefinieerd als een REVEAL LITE 2 score ≥ 6 of een COMPERA score ≥ 2). In de HYPERION²⁶ studie mocht de diagnose maximaal een jaar oud zijn. Patiënten gebruikten monotherapie, duale therapie of triple therapie voor PAH in de PULSAR³⁹ en STELLAR²⁷ studie en duale therapie of triple therapie voor PAH in de HYPERION²⁶ en ZENITH²⁹ studies. Patiënten mochten in de studie ERA, PDE-5 remmers, riociguat, selexipag, orale en inhalatie prostacycline analogen en intraveneuze of subcutane prostacycline infuuspompen gebruiken als hun standaardbehandeling voor PAH. Patiënten gebruikten minstens 30 dagen voor screening (ZENITH²⁹ studie) of minstens 90 dagen voor screening of start van de studie (HYPERION²⁶, PULSAR³⁹ en STELLAR²⁷) een stabiele dosering van hun PAH medicatie. Patiënten mochten geen linkerventrikel ejectiefraction (LVEF) lager dan 45% (PULSAR³⁹, STELLAR²⁷ en ZENITH²⁹) of lager dan 50% (HYPERION²⁶) hebben.

Patiënten werden in de HYPERION²⁶, STELLAR²⁷ en de ZENITH²⁹ studie willekeurig verdeeld (verhouding 1:1) over twee behandelarmen (sotatercept en placebo). Sotatercept of placebo werd in deze studies elke 3 weken toegediend via een subcutane injectie^{26, 27, 29}. De startdosering van sotatercept in deze drie studies was 0,3 mg/kg lichaamsgewicht en na drie weken werd deze verhoogd naar de onderhoudsdosering van 0,7 mg/kg lichaamsgewicht elke drie weken^{26, 27, 29}. De dosering kon bij een te hoog hemoglobine, te laag aantal bloedplaatjes en het optreden van teleangiëctasieën of ernstige bloedingen verlaagd worden^{26, 27, 29}. In de PULSAR studie werden patiënten willekeurig verdeeld (verhouding 3:4:3) over drie behandelarmen: sotatercept 0,3 mg/kg lichaamsgewicht, sotatercept 0,7 mg/kg lichaamsgewicht en placebo³⁹. Ook hier werden sotatercept of placebo elke 3 weken toegediend via een subcutane injectie³⁹. In de PULSAR studie was een dosisaanpassing niet toegestaan³⁹.

De behandelduur in de PULSAR³⁹ studie was 24 weken en in de STELLAR²⁷ studie was deze minstens 24 weken (mediane follow-up duur was 32,7 weken). De mediane follow-up duur was 8,9 maanden in de ZENITH²⁹ studie en 13,2 maanden in de HYPERION²⁶ studie. De maximale behandelduur in deze studies was gerelateerd aan het aantal gebeurtenissen van klinische verslechtering in de studies^{26, 29}. Beide studies werden echter vroegtijdig stopgezet vanwege het grote effect van sotatercept op de ernstige gebeurtenissen van klinische verslechtering van PAH dat gevonden werd in de 1^e interim-analyse van de ZENITH studie^{26, 29}. In de HYPERION²⁶ en ZENITH studies moesten de patiënten de studie stoppen bij een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering van PAH^{26, 29}. Bij ZENITH was hiervan pas sprake bij een ziekenhuisopname voor PAH en in de HYPERION studie moesten patiënten al stoppen met de studie bij een verslechtering van de inspanningscapaciteit^{26, 29}. Patiënten die de HYPERION²⁶, PULSAR³⁹, STELLAR²⁷ en ZENITH²⁹ voltooiden of moesten stoppen, werd gevraagd om deel te nemen aan de open-label extensie studie (SOTERIA) waarin alle patiënten gedurende een periode van minstens 4 jaar behandeld werden met sotatercept³⁴. Patiënten die de HYPERION²⁶ en de ZENITH²⁹ studie vroegtijdig staakten vanwege een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering (met uitzondering van patiënten die een longtransplantatie ondergingen) konden ook deelnemen aan de SOTERIA³⁴ studie.

De primaire uitkomstmaat in de HYPERION²⁶ studie was de samengestelde uitkomstmaat; de tijd tot een eerste gebeurtenis van klinische verslechtering (TTCW). Een gebeurtenis van klinische verslechtering werd gedefinieerd als sterfte ongeacht oorzaak, ongeplande ziekenhuisopname voor PAH, atriale septostomie, longtransplantatie of achteruitgang van inspanningscapaciteit (achteruitgang in 6MWD in combinatie met een van de volgende criteria: verslechtering van WHO FC, toegenomen klachten van rechterhartfalen, toevoegen van nieuwe achtergrondtherapie of switchen van oraal/inhalatie prostacycline naar parenteraal)²⁶. In de PULSAR³⁹ studie was de primaire uitkomstmaat de pulmonaire vaatweerstand, in de STELLAR²⁷ studie was dit de inspanningscapaciteit gemeten met de 6MWD en in de ZENITH²⁹ studie was de samengestelde uitkomstmaat, tijd tot eerste gebeurtenis van ongeplande ziekenhuisopname voor PAH, longtransplantatie of sterfte ongeacht oorzaak de primaire uitkomstmaat. De sterfte ongeacht

oorzaak en de veiligheid waren secundaire uitkomstmaten in alle vier de studies^{26, 27, 29, 39}. Ziekenhuisopname voor PAH en (op wachtlijst voor) longtransplantatie werden in HYPERION²⁶ en ZENITH²⁹ studie alleen gemeten als onderdeel van de samengestelde uitkomstmaat. In de STELLAR²⁷ was een ziekenhuisopname voor PAH ook onderdeel van de samengestelde secundaire uitkomstmaat, tijd tot klinische verslechtering, maar werd daarnaast ook exploratief gemeten als een opzichzelfstaande uitkomstmaat. De kwaliteit van leven is een secundaire uitkomstmaat in de HYPERION²⁶, STELLAR²⁷ en ZENITH²⁹ studie. In de HYPERION²⁶ en STELLAR²⁷ studie werd deze gemeten met de PAH SYMPACT vragenlijst en in de ZENITH²⁹ studie werd deze gemeten met de EQ-5D-5L vragenlijst.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van deze studies.

GRIPHON⁴⁰ en TRACE²⁸ (Selexipag versus placebo)

De effectiviteit en veiligheid van selexipag is onderzocht in twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies^{40, 28}. GRIPHON is een fase III studie en TRACE een fase IV studie. Patiënten moesten tussen de 18 en 75 jaar oud zijn en bevestigde PAH hebben^{40, 28}. Alleen patiënten met WHO FC II of III en monotherapie of duale therapie met ERA, PDE-5 remmers en/of riociguat konden deelnemen aan de TRACE studie²⁸. Voor de GRIPHON studie was er geen beperking voor de WHO FC klasse⁴⁰. Patiënten gebruikten minstens 90 dagen voor randomisatie of start van de studies een stabiele dosering van hun PAH medicatie^{40, 28}. In GRIPHON mochten daarnaast ook patiënten zonder eerdere behandeling voor PAH deelnemen⁴⁰. Patiënten mochten in beide studies geen orale, inhalatie of parenterale prostacycline analogen gebruiken^{40, 28}. Aan de TRACE studie mochten ook geen patiënten deelnemen die in de afgelopen 30 dagen een verslechtering van PAH of een ziekenhuisopname voor PAH hadden gehad²⁸.

Patiënten werden in de GRIPHON en TRACE studie willekeurig verdeeld (verhouding 1:1) over twee behandelarmen (selexipag en placebo)^{40, 28}. Patiënten namen twee maal per dag een tablet met selexipag of placebo in. De startdosering van selexipag was twee maal daags 200 µg en deze werd met een behandelingschema elke twee weken verhoogd tot de maximaal tolereerbare dosis^{40, 28}. De maximale toegestane dosering in beide studies was twee maal daags 1200 µg^{40, 28}. De behandelduur in de TRACE²⁸ studie was 24 weken en de mediane behandelduur in de GRIPHON⁴⁰ studie was 70,4 weken voor selexipag en 63,7 weken voor placebo. In de GRIPHON studie was het aantal vooraf geplande gebeurtenissen bereikt gedurende de mediane follow-up duur⁴⁰. Patiënten die de GRIPHON studie voltooiden konden daarna deelnemen aan de open-label extensie studie (GRIPHON-OL) waarin alle patiënten behandeld werden met selexipag³⁵. Patiënten met een niet-fatale gebeurtenis gerelateerd aan PAH moesten stoppen met de studie en konden daarna deelnemen aan de open-label extensie studie (GRIPHON OL)⁴⁰. Patiënten die tijdens de GRIPHON studie gestart waren met een prostacycline analoog konden niet deelnemen aan de extensiestudie.

De primaire uitkomstmaat in de GRIPHON studie was de samengestelde uitkomstmaat, de tijd tot een eerste gebeurtenis van klinische verslechtering (TTCW)⁴⁰. Een gebeurtenis van klinische verslechtering werd gedefinieerd als sterfte ongeacht oorzaak, ziekenhuisopname voor PAH, starten met parenterale prostacycline of zuurstoftherapie, op wachtlijst plaatsen voor longtransplantatie of een daadwerkelijke longtransplantatie, atriale septostomie of ziekteprogressie (verslechtering in 6MWD $\geq$ 15% en een verslechtering van WHO FC klasse of een noodzaak voor aanvullende therapie voor PAH)⁴⁰. In de TRACE studie was de fysieke activiteit in het dagelijks leven (gemeten met een accelerometer) de primaire uitkomstmaat van de studie²⁸. Sterfte ongeacht oorzaak en het aantal patiënten met een ziekenhuisopname voor PAH waren secundaire uitkomstmaten in de GRIPHON studie⁴⁰. De kwaliteit van leven (gemeten met de PAH SYMPACT vragenlijst) was een secundaire uitkomstmaat in de TRACE studie²⁸. De veiligheid was een secundaire uitkomstmaat in beide studies^{40, 28}.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van deze studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

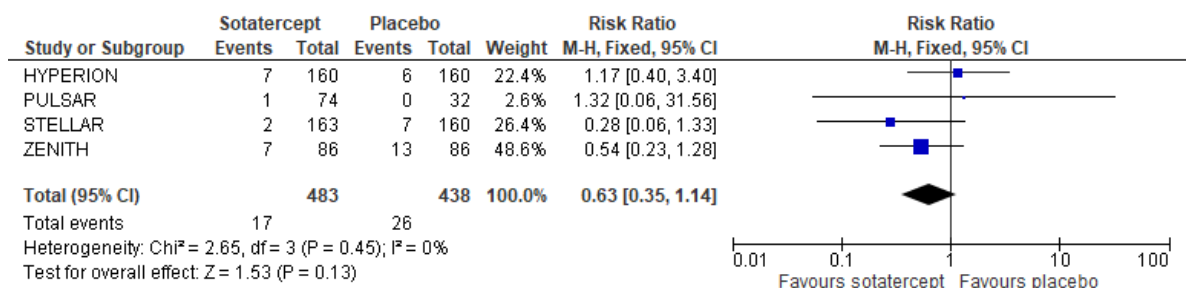
3.3.1 *Vergelijking tussen sotatercept en best ondersteunende zorg voor volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV die worden behandeld met duale therapie of triple therapie en geen laag risico bereikt hebben.*

Voor de beoordeling van de gunstige effecten wordt gebruik gemaakt van de resultaten uit de HYPERION²⁶, PULSAR³⁹, STELLAR²⁷ en ZENITH²⁹ studie.

Algehele sterfte

Gemeten met aantal sterfgevallen

De resultaten voor het aantal sterfgevallen staan weergegeven in figuur 1. In de HYPERION studie waren zeven patiënten in de sotatercept groep en zes patiënten in de placebogroep overleden²⁶. De mediane follow-up duur in de HYPERION studie was 14,6 maanden in de sotatercept groep en 11,5 maanden in de placebogroep²⁶. In de PULSAR studie was gedurende de follow-up duur van 24 weken één patiënt in de sotatercept groep en geen van patiënten in de placebogroep overleden³⁹. En in de STELLAR studie waren twee patiënten in de sotatercept groep en zeven patiënten in de placebogroep overleden gedurende de mediane follow-up duur van 32,7 weken²⁷. Er overleden in de ZENITH studie zeven patiënten in de sotatercept groep en dertien patiënten in de placebogroep²⁹. De mediane follow-up duur in de ZENITH studie was 10,6 maanden in de sotatercept groep en 7,1 maanden in de placebogroep²⁹. In totaal overleden er dus 17 van de 483 patiënten die behandeld werden met sotatercept groep en 26 van de 438 patiënten die behandeld werden met placebo. Het Zorginstituut heeft voor deze gepoolde resultaten van de vier studies een RR berekend⁴¹ van 0,63 (95% BI: 0,35;1,14).



Figuur 1 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo voor het aantal sterfgevallen op basis van resultaten uit HYPERION, PULSAR, STELLAR en ZENITH^{26, 27, 29, 39}.

Er is onzekerheid over het effect vanwege de korte follow-up duur van de studies (indirect bewijs) en het brede betrouwbaarheidsinterval (onnauwkeurigheid). Ook is er in de HYPERION en ZENITH studie sprake van bias door ontbrekende gegevens vanwege het vroegtijdig stopzetten van beide studies en de studieopzet van deze twee studies waarbij patiënten moesten stoppen na een niet-fatale gebeurtenis met daardoor een hogere uitval van patiënten in de placebogroep dan in de sotatercept groep en een vertekening van het gevonden effect in het nadeel van sotatercept (risico op bias).

Grade conclusie:

Het effect van sotatercept vergeleken met best ondersteunende zorg op de kans op sterfte bij volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV die worden behandeld met duale therapie of triple therapie en geen laag risico bereikt hebben is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Ziekenhuisopname voor PAH

Gemeten met aantal patiënten met een ziekenhuisopnames voor PAH

De resultaten voor het aantal patiënten dat minstens één keer in het ziekenhuis werd opgenomen voor PAH staan weergegeven in figuur 2. In de HYPERION studie hadden 3 patiënten in de sotatercept groep en 14 patiënten in de placebogroep minstens één ziekenhuisopname voor PAH²⁶. In de STELLAR studie werden geen van de patiënten in de sotatercept groep en 7 patiënten in de placebogroep minstens één keer opgenomen in het ziekenhuis voor PAH²⁷. Er hadden in de ZENITH studie 8 patiënten in de sotatercept groep en 43 patiënten in de placebogroep minstens één ziekenhuisopname voor PAH²⁹. In totaal werden er 11 van de 409 patiënten die behandeld werden met sotatercept en 43 van de 406 patiënten die behandeld werden met placebo minstens één keer in het ziekenhuis opgenomen voor PAH. Het Zorginstituut heeft voor deze gepoolde resultaten van de drie studies een RR berekend⁴¹ van 0,18 (95% BI: 0,10;0,32).



Figuur 2 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo voor het aantal patiënten met minstens één ziekenhuisopname voor PAH op basis van resultaten uit HYPERION, STELLAR en ZENITH^{26, 27, 29, 39}.

Er is onzekerheid over het effect vanwege de te korte follow-up duur van de STELLAR en de ZENITH studie (indirect bewijs). De studieopzet van de HYPERION studie waarbij patiënten de studie moesten stoppen na een niet-fatale gebeurtenis leidt tot bias door ontbrekende gegevens, een hogere uitval van patiënten in de placebogroep en een vertekening van het effect in het nadeel van sotatercept. Omdat dit hooguit leidt tot een onderschatting van het effect en het effect op deze uitkomstmaat al geheel onder de klinische relevantiegrens ligt, is hier niet voor afgewaardeerd. In de ZENITH studie vond deze vertekening ondanks de gelijke studieopzet niet plaats, aangezien patiënten daar pas uitvielen na een ziekenhuisopname voor PAH of een longtransplantatie.

Grade conclusie:

Sotatercept resulteert vergeleken met best ondersteunende zorg waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekenhuisopname vanwege verslechtering van PAH bij volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV die worden behandeld met duale therapie of triple therapie en geen laag risico bereikt hebben.

Escalatie van de behandeling (longtransplantatie, op wachtlijst voor longtransplantatie of starten met een prostacycline infuuspomp)

Gemeten met het aantal patiënten met een longtransplantatie, die op de wachtlijst staan voor een longtransplantatie of die moeten starten met een prostacycline infuuspomp

Voor deze uitkomst is het bewijs zeer beperkt. In de studies werd namelijk niet gekeken naar het aantal patiënten waarbij er sprake was van escalatie van de behandeling. Als er al gekeken werd naar (hart-)longtransplantaties of wijziging van PAH medicatie was dat in de studies niet op dezelfde manier gemeten wat onderstaande vergelijkingen onzeker maakt.

In de STELLAR studie was het op de wachtlijst plaatsen voor een longtransplantatie of een hart-longtransplantatie een onderdeel van de samengestelde uitkomstmaat klinische verslechtering van PAH²⁷. Er was één patiënt in de sotatercept groep en één patiënt in de placebogroep die op de wachtlijst geplaatst moesten worden voor een (hart-)longtransplantatie²⁷. In de HYPERION studie waren er voor zowel sotatercept als placebo geen patiënten die een longtransplantatie hadden ondergaan²⁶. Er waren in de ZENITH studie één patiënt in de sotatercept groep en zes patiënten in de placebogroep die een longtransplantatie hebben ondergaan²⁹. Voor de gepoolde resultaten van de STELLAR; HYPERION en ZENITH studies heeft het Zorginstituut een RR berekend⁴¹ van 0,28 (95% BI: 0,06; 1,35). Het aantal events was in alle studies zeer laag en hierdoor is het betrouwbaarheidsinterval zeer breed en is het nog lastig om te kunnen concluderen of sotatercept ervoor zorgt dat er minder longtransplantaties nodig zijn.

Alleen de STELLAR en de ZENITH studie hebben iets genoemd over het starten van aanvullende PAH medicatie^{27, 29}. In de STELLAR studie waren er 2 patiënten (1,2%) in de sotatercept groep en 17 patiënten (10,6%) in de placebogroep die starten met een prostacycline infuuspomp of waarvan de dosis van de prostacycline infuuspomp werd verhoogd²⁷. Het Zorginstituut heeft voor deze uitkomstmaat op basis van de resultaten van de STELLAR studie een RR berekend⁴¹ van 0,11 (95% BI: 0,03; 0,49). In de ZENITH studie waren er 5 patiënten (5,8%) in de sotatercept groep en 12 patiënten (14,0%) in de placebogroep die moesten starten met nieuw PAH medicatie²⁹. Op basis van de resultaten uit de ZENITH studie heeft het Zorginstituut voor deze uitkomstmaat een RR berekend⁴¹ van 0,42 (95% BI: 0,15; 1,13).

Vanwege het zeer beperkte bewijs, het zeer lage aantal events en het verschil in de manier van het rapporteren van de resultaten voor deze uitkomstmaten is het op dit moment niet mogelijk om voor deze uitkomst een goede GRADE beoordeling uit te voeren.

Grade conclusie:

Het effect van sotatercept vergeleken met best ondersteunende zorg op de kans op het escaleren van de behandeling (longtransplantatie of starten van prostacycline infuuspomp) is onbekend. Dit omdat het wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor deze uitkomst.

Kwaliteit van leven (gemeten met PAH-SYMPACT vragenlijst)

PAH-SYMPACT vragenlijst

In tabel 3 staan de resultaten voor de verschillende domeinen van de PAH SYMPACT vragenlijst die gevonden werden in de HYPERION²⁶ en STELLAR²⁷ studie. Op alle domeinen werd er in beide studies een minimaal verschil in effect gezien. Op de domeinen cardiopulmonale klachten en de fysieke impact was er een statistische significante afname van de score wat betekent dat de kwaliteit van leven op deze domeinen verbeterde. Op het domein cognitieve en emotionele impact was er een kleine maar niet statistisch significante toename van de score. Het verschil in de scores voor de verschillende domeinen van de vragenlijst tussen de sotatercept groep en de placebogroep was dusdanig klein dat er niet gesproken kan worden van een klinische relevante verbetering of klinische relevante verslechtering van de kwaliteit van leven gemeten met de PAH SYMPACT vragenlijst. Ook de puntschatter van de SMD berekend⁴¹ door het Zorginstituut voor de verschillende domeinen van de PAH SYMPACT vragenlijst voor de HYPERION studie ligt tussen de standaard klinische relevantiegrenzen van -0,5 en +0,5. Voor de STELLAR studie is het vanwege het ontbreken van een standaarddeviatie van de baselinewaarde voor de vragenlijsten niet mogelijk om een SMD te berekenen.

Er is onzekerheid over het effect omdat de patiëntpopulatie uit de HYPERION en STELLAR studie niet geheel aansluit bij de patiëntenpopulatie uit PICO aangezien er geen patiënten werden meegenomen in deze studies met WHO FC IV (indirect bewijs) en het betrouwbaarheidsinterval van de SMD van de HYPERION studie eenzijdig de klinische relevantiegrens overschrijdt (onnauwkeurigheid).

Tabel 3: Resultaten voor de PAH SYMPACT vragenlijst uit de HYPERION²⁶ en STELLAR²⁷ studie

PAH SYMPACT score	Sotatercept versus placebo	
Studie	HYPERION	STELLAR
Domein cardiopulmonale klachten	MD: -0,10 punten (95% BI: -0,17; -0,03) SMD ⁴¹ : -0,19 (95% BI: -0,50; 0,13) NS	MD: -0,23 punten (95% BI: -0,44; -0,04)
	Gepoold effect berekend door ZIN ⁴¹ : MD: -0,11 punten (95% BI: -0,18; -0,04)	
Domein cardiovasculaire klachten	Niet gepubliceerd	Niet gepubliceerd
Domein fysieke impact	MD: -0,20 punten (95% BI: -0,34; -0,06) SMD ⁴¹ : -0,26 (95% BI: -0,56; 0,05) NS	MD: -0,42 punten (95% BI: -0,72; -0,12)
	Gepoold effect berekend door ZIN ⁴¹ : MD: -0,27 punten (95% BI: -0,47; -0,07)	
Domein cognitieve en emotionele impact	MD: -0,10 punten (95% BI: -0,04; 0,24) NS SMD ⁴¹ : +0,13 (95% BI: -0,17; 0,43) NS	MD: -0,29 punten (95% BI: -0,60; 0,02) NS
	Gepoold effect berekend door ZIN ⁴¹ : MD: +0,03 punten (95% BI: -0,10; 0,17) NS	

EQ-5D-5L

In de ZENITH studie werd de kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D-5L vragenlijst en niet met de PAH-SYMPACT vragenlijst²⁹. Na 24 weken werd er een mediane verandering van EQ-5D-5L score gevonden van +0,060 punten (95% BI -1,020; 0,512) in de sotatercept groep en +0,007 punten (95% BI: -0,358; 0,740) in de placebogroep²⁹. In beide behandelgroepen was er een niet statistisch significante verbetering van de kwaliteit van leven waarbij ook de betrouwbaarheidsintervallen overlappen²⁹.

Aangezien er ook een ziekte-specifieke kwaliteit van leven vragenlijst is gemeten in de HYPERION en STELLAR studie is de EQ-5D-5L score niet meegenomen in de GRADE beoordeling. De GRADE conclusie wordt dus gebaseerd op de resultaten van de PAH SYMPACT score.

Grade conclusie:

Sotatercept heeft vergeleken met best ondersteunende zorg mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven bij volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV die worden behandeld met duale therapie of triple therapie en geen laag risico bereikt hebben.

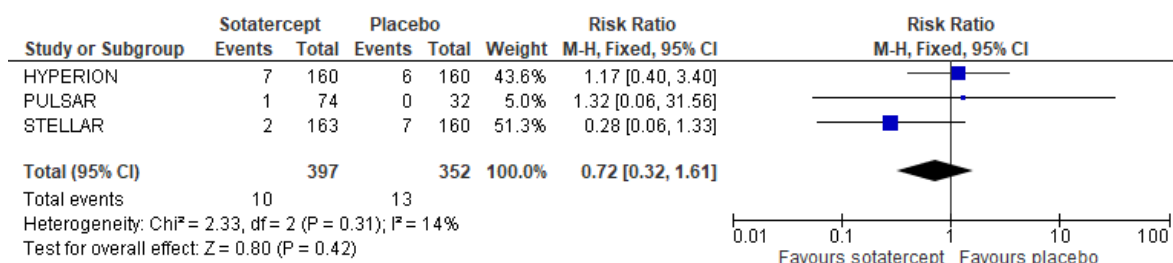
3.3.2 *Vergelijking tussen sotatercept en selexipag voor volwassenen met PAH en WHO FC II of III die worden behandeld met duale therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico, en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben.*

Voor de beoordeling van de gunstige effecten wordt gebruik gemaakt van de resultaten uit de HYPERION²⁶, PULSAR³⁹ en STELLAR²⁷ studie voor sotatercept en de GRIPHON⁴⁰ en TRACE²⁸ studie voor selexipag. Aangezien de ZENITH studie vooral patiënten bevat die behandeld worden met triple therapie en patiënten met duale therapie met een hoog risico op sterfte, is de ZENITH studie hier niet meegenomen in de beoordeling. Vanwege het ontbreken van een direct vergelijkende studie of een netwerkmeta-analyse, kan het Zorginstituut de resultaten van sotatercept en selexipag alleen naïef met elkaar vergelijken.

Algehele sterfte

Gemeten met aantal sterfgevallen

De resultaten van de HYPERION, PULSAR en STELLAR studie voor het aantal sterfgevallen zijn al eerder besproken in hoofdstuk 3.3.1 (*Algehele sterfte*). In totaal overleden in de drie studies 10 van de 397 patiënten die behandeld werden met sotatercept en 13 van de 352 patiënten die behandeld werden met placebo (figuur 3). Het Zorginstituut heeft voor de gepoolde resultaten van de drie studies een RR berekend⁴¹ van 0,72 (95% BI: 0,32;1,61).



Figuur 3 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo voor het aantal sterfgevallen op basis van resultaten uit HYPERION, PULSAR en STELLAR^{26, 27, 39}.

Voor selexipag was de mediane follow-up duur in de GRIPHON studie 98,1 weken⁴⁰. Gedurende deze periode waren 100 van de 582 patiënten in de selexipag groep en 105 van de 574 patiënten in de placebogroep overleden (figuur 4)⁴⁰. In de GRIPHON studie⁴⁰ werd voor de sterfte een Hazard ratio gevonden van 0,97 (95% BI: 0,74;1,28) en het Zorginstituut heeft voor de sterfte ongeacht oorzaak een RR berekend⁴¹ van 0,94 (95% BI: 0,73;1,20).



Figuur 4 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen selexipag en placebo voor het aantal sterfgevallen op basis van resultaten uit GRIPHON⁴⁰.

Het Zorginstituut kan alleen een naïeve indirecte vergelijking maken tussen beiden middelen en hierdoor is het moeilijk om het exacte verschil in effect tussen beide middelen te bepalen (indirect bewijs en onnauwkeurigheid). Er is onzekerheid over het effect vanwege de brede betrouwbaarheidsintervallen en daarbij ligt de puntschatter van sotatercept versus best ondersteunende zorg wel onder de klinisch relevantiegrens en die van selexipag versus best ondersteunende zorg niet (onnauwkeurigheid). Daarnaast zijn er verschillen in de studiepopulaties en de follow-up duur van de studies die mogelijk van invloed kunnen zijn op het gevonden effect en daarmee ook op het onderlinge indirecte effect tussen beide middelen (indirect bewijs). Daarnaast is er sprake van bias door ontbrekende gegevens in de GRIPHON en de HYPERION studie aangezien patiënten de behandeling vroegtijdig moesten staken bij het optreden van een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering en hierdoor was er een hogere uitval van patiënten in de placebogroep dan in de interventiegroep wat een mogelijke vertekening van het gevonden effect kan geven (risico op bias). In de GRIPHON studie is er ook sprake van ongewenste cross-over voor deze uitkomstmaat, patiënten konden deelnemen aan de open-label extensiestudie en van deze patiënten werd wel de sterfte ongeacht oorzaak bijgehouden (risico op bias).

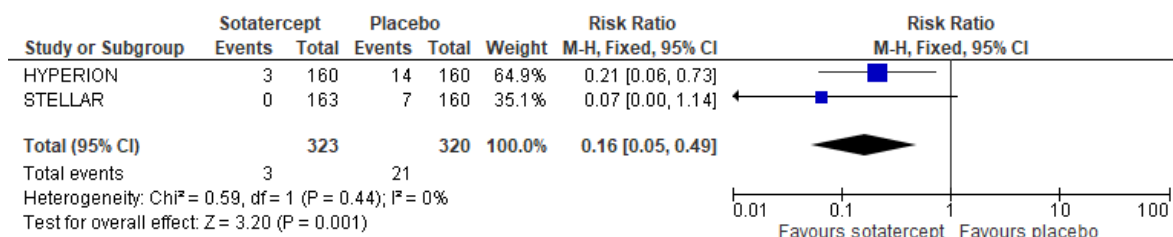
Grade conclusie:

Het effect van sotatercept vergeleken met selexipag op de kans op sterfte bij volwassenen met PAH en WHO FC II of III die worden behandeld met duale therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Ziekenhuisopname voor PAH

Gemeten met aantal patiënten met een ziekenhuisopnames voor PAH

De resultaten PAH van de HYPERION en STELLAR studie voor het aantal patiënten met minstens een ziekenhuisopname voor PAH zijn al eerder besproken in hoofdstuk 3.3.1 (*ziekenhuisopname voor PAH*). In totaal werden in de twee studies 3 van de 323 patiënten die behandeld werden met sotatercept en 21 van de 320 patiënten die behandeld werden met placebo minstens één keer in het ziekenhuis opgenomen voor PAH (figuur 5). Door het Zorginstituut werd voor de gepoolde resultaten van beide studies een RR berekend⁴¹ van 0,16 (95% BI: 0,05; 0,49).



Figuur 5 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo voor het aantal patiënten met minstens één ziekenhuisopname voor PAH op basis van resultaten uit HYPERION en STELLAR^{26, 27}.

In de GRIPHON studie waren na een mediane follow-up duur van 70,7 weken in de selexipag groep en 63,7 weken in de placebogroep 86 patiënten (14,8%, N=582) in de selexipag groep en 123 patiënten (21,4%, N=582) in de placebogroep opgenomen in het ziekenhuis voor verslechtering van PAH (figuur 6)⁴⁰. Door het Zorginstituut werd hiervoor een RR berekend⁴¹ van 0,69 (95% BI: 0,54;0,89).



Figuur 6 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen selexipag en placebo voor het aantal patiënten met minstens één ziekenhuisopname voor PAH op basis van resultaten uit GRIPHON⁴⁰.

De naïeve vergelijking leidt tot onzekerheid over het verschil in effect tussen beide middelen (indirect bewijs). Daarnaast zijn er verschillen in de studiepopulaties en de follow-up duur van de studies die mogelijk van invloed kunnen zijn op het gevonden effect en daarmee ook op het onderlinge indirecte effect tussen beide middelen (indirect bewijs). De betrouwbaarheidsintervallen van puntschatters van beide middelen vergeleken met best ondersteunde zorg overlappen niet en daarom is er niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. De studieopzet van de HYPERION en de GRIPHON studie waarbij patiënten de studie moesten stoppen na een niet-fatale gebeurtenis leidt tot bias door ontbrekende gegevens, een hogere uitval van patiënten in de placebogroep en een vertekening van het effect in het nadeel van sotatercept. Omdat dit hooguit leidt tot een onderschatting van het effect en het de puntschatter van effect voor deze uitkomstmaat voor beide middelen al onder de klinische relevantiegrens ligt, is hier niet voor afgewaardeerd.

Grade conclusie:

Sotatercept resulteert vergeleken met selexipag mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een statistisch significante verlaging van de kans op een ziekenhuisopname voor PAH bij volwassenen met PAH en WHO FC II of III die worden behandeld met duale therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben.

Escalatie van de behandeling (starten met een prostacycline infuuspomp)

Aangezien deze PICO betrekking heeft op de patiënten die duale therapie krijgen wordt er voor de escalatie van de behandeling gekeken naar het starten met een prostacycline infuuspomp. Het starten met een prostacycline infuuspomp was geen uitkomstmaat in de studies van sotatercept. In de STELLAR studie is het starten met een prostacycline pomp of het verhogen van de dosis van de prostacycline infuuspomp meegenomen als onderdeel in de samengestelde uitkomstmaat voor klinische verslechtering van PAH²⁷. In de GRIPHON studie werd er gekeken naar het aantal patiënten dat startte met een prostacycline infuuspomp of met zuurstoftherapie meegenomen als onderdeel van de samengestelde uitkomstmaat tijd tot eerste gebeurtenis van verslechtering⁴⁰.

In de STELLAR studie waren er 2 patiënten (1,2%) in de sotatercept groep en 17 patiënten (10,6%) in de placebogroep die starten met een prostacycline infuuspomp of waarvan de dosis van de prostacycline infuuspomp werd verhoogd²⁷. Het Zorginstituut heeft voor deze uitkomstmaat op basis van de resultaten van de STELLAR studie een RR berekend⁴¹ van 0,11 (95% BI: 0,03; 0,49). In de GRIPHON studie waren er 10 patiënten (1,7%) in de selexipag groep en 13 patiënten (2,2%) in de placebogroep die starten met een prostacycline infuuspomp of zuurstoftherapie⁴⁰. Het Zorginstituut heeft voor deze uitkomstmaat op basis van de resultaten van de GRIPHON studie een RR berekend⁴¹ van 0,76 (95% BI: 0,34; 1,72).

Vanwege het zeer beperkte bewijs, het zeer lage aantal events en het verschil in de manier van het rapporteren van de resultaten voor deze uitkomstmaten is het op dit moment niet mogelijk om voor deze uitkomst een goede beoordeling uit te voeren.

Grade conclusie:

Het effect van sotatercept vergeleken met selexipag op het voorkomen van behandeling met een prostacycline infuuspomp is onbekend. Dit omdat goed wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor deze uitkomstmaat.

Kwaliteit van leven (gemeten met PAH-SYMPACT vragenlijst)

PAH-SYMPACT vragenlijst

In tabel 3 staan de resultaten voor de verschillende domeinen van de PAH SYMPACT vragenlijst die gevonden werden in de HYPERION²⁶ en de STELLAR²⁷ studie voor sotatercept en de TRACE²⁸ studie voor selexipag. De resultaten van de HYPERION en STELLAR studie voor de kwaliteit van leven zijn al eerder besproken in hoofdstuk 3.3.1 (*kwaliteit van leven*). Voor selexipag was er op alle domeinen een kleine niet statistisch significante verslechtering van de kwaliteit van leven²⁸. Er kan daarom niet gesproken worden van een klinisch relevante verbetering of verslechtering van de kwaliteit van leven gemeten met de PAH-SYMPACT vragenlijst voor zowel sotatercept als selexipag.

Tabel 4: Resultaten voor de PAH SYMPACT vragenlijst uit de HYPERION²⁶, STELLAR²⁷ studie en TRACE²⁸ studie.

PAH SYMPACT score	Sotatercept versus placebo		Selexipag versus placebo
Studie	HYPERION	STELLAR	TRACE
Domein cardiopulmonale klachten	MD: -0,10 punten (95% BI: -0,17; -0,03) SMD ⁴¹ : -0,19 (95% BI: -0,50; 0,13) NS	MD: -0,23 punten (95% BI: -0,44; -0,04)	MD: +0,04 punten (95% BI: -0,09; 0,18) NS SMD ⁴¹ : +0,10 (95% BI: -0,30; 0,50) NS
	Gepoold effect berekend door ZIN ⁴¹ : MD: -0,11 punten (95% BI: -0,18; -0,04)		
Domein cardiovasculaire klachten	Niet gepubliceerd	Niet gepubliceerd	MD: +0,04 punten (95% BI: -0,08; 0,16) NS SMD ⁴¹ : +0,09 (95% BI: -0,31; 0,49) NS

Domein fysieke impact	MD: -0,20 punten (95% BI: -0,34; -0,06)	MD: -0,42 punten (95% BI: -0,72; -0,12)	MD: +0,03 punten (95% BI: -0,20; 0,26) NS
	SMD ⁴¹ : -0,26 (95% BI: -0,56; 0,05) NS		SMD ⁴¹ : +0,04 (95% BI: -0,38; 0,45) NS
	Gepoold effect berekend door ZIN ⁴¹ : MD: -0,27 punten (95% BI: -0,47; -0,07)		
Domein cognitieve en emotionele impact	MD: -0,10 punten (95% BI: -0,04; 0,24) NS	MD: -0,29 punten (95% BI: -0,60; 0,02) NS	MD: +0,04 punten (95% BI: -0,19; 0,27) NS
	SMD ⁴¹ : +0,13 (95% BI: -0,17; 0,43) NS		SMD: +0,06 (95% BI: -0,36; 0,47) NS
	Gepoold effect berekend door ZIN ⁴¹ : MD: +0,03 punten (95% BI: -0,10; 0,17) NS		

De naïeve vergelijking leidt tot onzekerheid over het verschil in effect tussen beide middelen (indirect bewijs). Daarnaast is er onzekerheid over het effect omdat de studiepopulatie uit de HYPERION en STELLAR studies niet geheel aansluit bij de PICO en dit ook verschilt met de studiepopulatie van de TRACE studie die beter aansluit bij de PICO (indirect bewijs). Er is niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid ondanks de naïeve indirecte vergelijking van beide middelen, omdat de puntschatters en de betrouwbaarheidsintervallen van het effect van beide middelen grotendeels overlappen en beide middelen geen klinisch relevant effect laten zien ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Grade conclusie:

Er is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) geen klinisch relevant verschil voor de kwaliteit van leven tussen sotatercept en selexipag bij volwassenen met PAH en WHO FC II of III die worden behandeld met duale therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben.

3.3.3 Overige overwegingen

Vergelijkbaarheid studiepopulaties met Nederlands patiëntpopulatie

In Nederland zijn de patiënten gemiddeld ouder dan de patiënten die zijn geïncordeerd in de studies van sotatercept en selexipag. Het Europese COMPERA register waarin ook patiënten zijn geïncordeerd uit Nederland laat zien dat de gemiddelde leeftijd rond de 60 jaar was in het register⁴². In Europa worden in de afgelopen jaren steeds meer oudere patiënten gediagnosticeerd met PAH⁴². In de sotatercept en de selexipag studies lag de gemiddelde leeftijd tussen de 45 en 55 jaar^{26-29, 39, 40}. Ook was het percentage vrouwen (tussen 70 en 80%)^{26-29, 39, 40} in de studies hoger dan in het COMPERA register⁴² (rond de 60%). Er zijn voor sotatercept en selexipag in de subgroepanalyses geen aanwijzingen gevonden dat deze middelen minder goed zouden werken bij patiënten ouder dan 65 jaar en mannen^{2, 3, 40}. Oudere patiënten hebben vaak wel een meer gevorderde ziekte, een slechtere inspanningscapaciteit en meer co-morbiditeiten bij diagnose dan jongere patiënten⁴². Daarmee is de levensverwachting na diagnose bij oudere patiënten korter dan bij jongere patiënten⁴².

De studiepopulatie verschilt tussen de studies van sotatercept^{26-29, 39, 40}. De patiënten in HYPERION²⁶, PULSAR³⁹ en STELLAR²⁷ hadden een lagere WHO FC klasse dan patiënten in de ZENITH²⁹ studie. Deze patiënten hadden daardoor gemiddeld ook een lager risico op sterfte dan patiënten in de ZENITH studie. HYPERION patiënten zijn meer recent gediagnosticeerd dan de patiënten in de andere studies (respectievelijk minder dan 1 jaar diagnose versus 7-8 jaar diagnose). Ook het percentage patiënten met duale en triple therapie verschilt. Zo gebruikten 27,5%-28,1% van de patiënten in HYPERION²⁶ 53,1-57,1% van de patiënten in PULSAR³⁹, 60,1-62,5% van de patiënten in STELLAR²⁷ en 68,6-75,6% van de patiënten in ZENITH²⁹ triple therapie. Echter sluit de totale populatie van alle studies redelijk goed aan bij de patiënten die in Nederland in aanmerking komen voor sotatercept. De resultaten uit de gepoolde analyse lijken daarmee representatief voor patiënten die in Nederland behandeld zullen worden met sotatercept.

Naar verwachting zullen in Nederland bij toelating zowel patiënten met duale therapie als triple therapie behandeld gaan worden met sotatercept uit WHO FC klasse II, III en IV. In de studies van sotatercept zijn mogelijk patiënten geïnccludeerd die in Nederland eerst nog met een prostacycline infuuspomp behandeld zouden worden voordat ze sotatercept zouden krijgen. Ook wordt er in Nederland langer gewacht met het starten van een prostacycline infuuspomp dan mogelijk in andere landen gebeurt. Echter is niet te verwachten dat daarmee het effect uit de studie niet representatief zou zijn voor de Nederlandse patiëntpopulatie die behandeld zal worden met sotatercept.

De studiepopulatie van de GRIPHON studie sluit minder goed aan op de populatie die in Nederland behandeld wordt met dit middel. Een deel van deze patiënten had een minder ernstige ziekte dan de patiënten die in Nederland met selexipag behandeld worden⁴⁰. Ook konden patiënten deelnemen die nog niet eerder behandeld waren voor PAH en deze patiënten werden in de studie alleen behandeld met selexipag of placebo en niet met de standaardbehandeling die zij nu in Nederland zouden krijgen⁴⁰. De subgroepanalyses van de primaire uitkomstmaat van de GRIPHON studie laten niet zien dat selexipag bij deze patiënten minder goed zou werken⁴⁰. Echter is het effect van selexipag mogelijk wel onderschat voor de patiëntenpopulatie die in Nederland behandeld zou worden met dit middel, aangezien deze patiënten een groter risico op sterfte en ziekenhuisopname hebben.

Effect van vroegtijdig stoppen van studies op mortaliteit

De studies van zowel sotatercept als selexipag waren niet opgezet en hadden een te korte follow-up duur om een effect op sterfte te kunnen aantonen. De twee studies die het effect van sotatercept op de morbiditeit en mortaliteit moesten aantonen (seundaire parameter) zijn vroegtijdig stopgezet vanwege een zeer groot effect in de ZENITH studie op het verminderen van het aantal ziekenhuisopnames^{26, 29}. Zoals eerder genoemd leidde ook de studieopzet van de studies ertoe dat het gevonden effect op sterfte waarschijnlijk lager is dan als patiënten niet vroegtijdig de studie hadden verlaten. Voor sotatercept speelt ook nog een rol dat de studiepopulatie is verdeeld over verschillende studies wat de statistische power van de studies om een klinisch relevant effect te vinden op de sterfte vermindert. Door het vroegtijdig stopzetten van beide studies blijft er nu onzekerheid bestaan over het placebogecontroleerde effect van sotatercept op de algehele sterfte^{26, 29}. De grote effectiviteit op andere (voorspellende) eindpunten in combinatie met het werkingsmechanisme geven het Zorginstituut toch vertrouwen in een effect van sotatercept op sterfte. Er zal voor deze patiëntenpopulatie alleen nog aanvullend bewijs over het effect op sterfte komen uit de open-label extensiestudie³⁴. Het is niet te verwachten dat er in de toekomst nog een nieuwe placebogecontroleerde gerandomiseerde studie wordt opgezet bij deze patiëntpopulatie. Voor deze patiëntenpopulatie wordt het op dit moment niet meer ethisch geacht om patiënten een behandeling met sotatercept te onthouden.

Het vroegtijdig stoppen van de studie en het effect op sterfte heeft met name consequenties voor de HYPERION studie. De verklaring kan worden gezocht in het feit dat HYPERION patiënten includeerde met een relatief korte ziektegeschiedenis (minder dan 1 jaar versus 7-8 jaar na diagnose). Deze patiënten hebben ofwel een minder gevorderde ziekte (20% klasse II) of zitten na korte tijd al in riscicoklasse III (80%). Deze patiënten zijn niet stabiel en gaan snel achteruit ondanks behandeling met geneesmiddelen. Dit kan verklaren waarom het aantal overlijdens in de HYPERION studie in beide behandelgroepen even hoog is en geen effect werd gevonden op sterfte, terwijl bij een langere follow-up duur er mogelijk een effect op de sterfte had kunnen worden gevonden²⁶. Daarbij is het goed te vermelden dat de percentages overlijden in HYPERION nog relatief laag zijn (4,4% in sotatercept arm en 3,8% in de placebo arm). Na verloop van tijd is het te verwachten dat het aantal sterfgevallen in de placebogroep sterker had toegenomen dan in de sotatercept groep. Omdat, ondanks de studiebeperkingen, de effecten op ziekenhuisopname en tijd tot verslechtering overtuigend en vergelijkbaar zijn met de andere studies is het Zorginstituut ook in de HYPERION studie voldoende overtuigd van het effect van sotatercept. De opzet van de studie heeft helaas wel consequenties voor de bruikbaarheid van HYPERION in het FE model (zie FE rapport).

Ook voor selexipag is er onzekerheid over het effect op sterfte. De follow-up duur van de GRIPHON was korter dan de vereiste follow-up duur van vijf jaar om een effect op sterfte te kunnen bepalen⁴⁰. Voor selexipag worden ook geen langere gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies verwacht. Er is wel een open-label extensiestudie afgerond³⁶. Echter blijft er voor selexipag onzekerheid over het placebogecontroleerde effect op algehele sterfte.

Verschillen tussen sotatercept en selexipag studies

Vanwege de verschillen tussen de GRIPHON⁴⁰ studie en de HYPERION²⁶, STELLAR²⁷ en PULSAR³⁹ studie is het moeilijk om een goede vergelijking te kunnen maken tussen sotatercept en selexipag. In de GRIPHON studie hadden meer patiënten een minder ernstigere of een minder gevorderde ziekte dan patiënten in de sotatercept studies. Daarbij werden patiënten uit de GRIPHON studie mogelijk volgens de huidige standaard wel onderbehandeld. Ook het verschil in de follow-up duur van de GRIPHON, STELLAR, HYPERION en PULSAR studie bemoeilijkt de indirecte vergelijking van deze studies. De GRIPHON studie is langer dan de drie studies van sotatercept waardoor er meer gebeurtenissen van sterfte en ziekenhuisopname konden worden gemeten in deze studie. Het verschil in de patiëntpopulatie is in het voordeel van sotatercept en het verschil in de follow-up duur is ook in het voordeel van selexipag. Dit leidt tot een grote onzekerheid over de indirecte vergelijking tussen beide middelen.

Verschillen in follow-up duur tussen de studies

Naast het verschil in de patiëntpopulaties in de studies is er ook een verschil in follow-up duur tussen de studies van sotatercept onderling en tussen de studies van sotatercept en selexipag. De mediane follow-up duur van de STELLAR²⁷ studie (32,7 weken, ongeveer 8 maanden) was namelijk langer dan de ZENITH²⁹ (10,6 maanden) en de HYPERION²⁶ studie (13,2 maanden). De mediane follow-up duur voor GRIPHON is 70,4 weken (ongeveer 17 maanden) in de selexipag groep en 63,7 weken (ongeveer 16 maanden) in de placebogroep⁴⁰. Het verschil in follow-up duur tussen de studies kan effect hebben op het aantal gebeurtenissen en daarmee het effect dat gevonden werd in deze studies op de cruciale uitkomsten als algehele sterfte en ziekenhuisopname voor PAH.

Risk of bias vanwege studieopzet van de GRIPHON, HYPERION en ZENITH studie

In de GRIPHON, HYPERION en ZENITH studie moesten patiënten stoppen met de studie na een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering van de ziekte^{26, 29, 40}. Er waren in deze studies meer patiënten in de placebogroep als in de interventiegroep die de studie moesten staken vanwege een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering^{26, 29, 40}. Er is daarmee sprake van bias door ontbrekende gegevens in het nadeel van de interventiegroep aangezien patiënten met een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering ook een hoger risico op sterfte en ziekenhuisopname hebben. Er is dan sprake van een mogelijke onderschatting van het effect van sotatercept en selexipag vergeleken met placebo. In alle drie de studies geeft dit een mogelijke vertekening van het effect op de algehele sterfte en bij de GRIPHON en de HYPERION studie is er ook sprake van een vertekening van het effect op ziekenhuisopname voor PAH. Patiënten die de studie staakten mochten wel deelnemen aan de open-label extensiestudie^{26, 29, 40}. In de HYPERION en de ZENITH studie werden de gegevens van deze patiënten niet meegenomen in de analyse van de algehele sterfte^{26, 29}. In de GRIPHON werden deze gegevens wel meegenomen en is er daarmee ook sprake van ongewenste cross-over waarbij patiënten uit de controlegroep behandeld werden met selexipag⁴⁰. Ook hierdoor is er sprake van een mogelijke vertekening van het effect en een onderschatting van het effect van selexipag.

Inspanningscapaciteit (gemeten met 6 minuten wandeltest [6MWD])

De inspanningscapaciteit wordt in PAH studies vaak gebruikt als primaire uitkomstmaat van de studies omdat bij deze uitkomstmaat een relatief korte follow-up voldoende is om een effect te kunnen vinden²². De inspanningscapaciteit wordt meestal gemeten met de 6 minuten wandeltest (6MWD)¹⁷. Er is voor de inspanningscapaciteit wel een directe relatie vastgesteld tussen een verslechtering van de 6MWD en een toename van de kans op sterfte, maar er is geen relatie vastgesteld tussen een verbetering van de 6MWD en een verlaging van het risico op sterfte^{17, 43, 44}. De 6MWD is onderdeel in meerdere risicobeoordelingsmodellen zoals het COMPERA 2.0

risicobeoordelingsmodel^{45, 46}. Voor deze uitkomstmaat wordt in de literatuur en door de EMA een klinische relevantiegrens gehanteerd van 33 m^{47, 2}.

In tabel 5 staan de resultaten voor de inspanningscapaciteit gemeten met de 6MWD uit de klinische studies van sotatercept en selexipag. Bij sotatercept is er een grote variatie in het effect op de inspanningscapaciteit tussen de studies^{26, 27, 29, 39}. Het verschil tussen de studies kan mogelijk verklaard worden door het verschil in de patiëntpopulatie tussen de studies. De patiënten in de HYPERION studie waren in een vroeger stadium van de ziekte en konden daardoor nog beter lopen dan patiënten in de ZENITH studie die een vergevorderde ziekte hadden. Selexipag heeft vergeleken met sotatercept een minder groot effect op de inspanningscapaciteit, maar het is vanwege de naïeve indirecte vergelijking niet mogelijk om te kunnen concluderen dat sotatercept vergeleken met selexipag zorgt voor een klinisch relevante verbetering van de inspanningscapaciteit.

Tabel 5: Resultaten voor de inspanningscapaciteit (6MWD) uit de sotatercept^{26, 27, 29, 39} en selexipag^{28, 37, 40} studies.

Studie	Inspanningscapaciteit (6MWD)
Sotatercept versus placebo	
HYPERION	Mediaan verschil: +21,4 meter (95% BI: 4,65; 38,24)
PULSAR	Gemiddeld verschil: +24,9 meter (95% BI: 3,1; 46,6)
STELLAR	Mediaan verschil: +40,8 meter (95% BI: 27,5; 54,1)
ZENITH	Mediaan verschil: +63,0 meter (95% BI: 23,2; 102,7)
Selexipag versus placebo	
GRIPHON	Mediaan verschil: +12,0 meter (99% BI: 1,0; 24,0)
TRACE	Gemiddeld verschil: +8,4 meter (95% BI: -14,2; 31,0) NS
Simonneau et al. 2012	Gemiddeld verschil: +24,2 meter (95% BI: -23,7; 72,2) NS

Tijd tot eerste gebeurtenis van klinische verslechtering

In de CHMP-richtlijn (EMA) staat de tijd tot klinische verslechtering (TTCW) genoemd als een relevante uitkomst die moest worden meegenomen in een onderzoek bij PAH²². De tijd tot klinische verslechtering wordt gemeten met een samengestelde uitkomstmaat²². Bij voorkeur worden de volgende componenten meegenomen in de uitkomstmaat uit de volgende onderdelen: sterfte ongeacht oorzaak, niet geplande ziekenhuisopname voor PAH en verslechtering van PAH²². Verslechtering van PAH moet volgens de CHMP-richtlijn worden bepaald aan de hand van één van de volgende parameters: toename van de WHO FC, verslechtering van de inspanningscapaciteit of klachten en tekenen van rechterhartfalen²². De CHMP-richtlijn stelt echter wel dat de componenten uit de samengestelde uitkomstmaat moeten aansluiten bij de ernst van de ziekte²². Om die reden heeft de ZENITH studie de verslechtering van PAH niet meegenomen in de samengestelde uitkomstmaat²⁹. Tussen de HYPERION²⁶ studie en de STELLAR²⁷ studie van sotatercept en de GRIPHON⁴⁰ studie van selexipag zijn er kleine verschillen in de definitie en onderdelen van de uitkomstmaat (bijvoorbeeld toevoegen van aanvullende PAH therapie als onderdeel van de klinische verslechtering of apart gemeten), maar deze zullen geen grote invloed hebben op de gemeten uitkomst.

In tabel 6 staan de resultaten voor de TTCW voor sotatercept en selexipag vergeleken met best ondersteunende zorg (placebo). Beide geneesmiddelen zorgen voor een klinische relevante verlaging van de kans op een gebeurtenis van klinische verslechtering ten opzichte van best ondersteunende zorg^{26, 27, 29, 40}. Voor zowel sotatercept als selexipag wordt het effect op de samengestelde uitkomstmaat gedreven door ongeplande ziekenhuisopname voor PAH en verslechtering van PAH/ziekteprogressie van PAH^{26, 27, 29, 40}. In de ZENITH studie wordt de samengestelde uitkomstmaat gedreven door ziekenhuisopname voor PAH. Sotatercept heeft duidelijk groter effect op deze uitkomstmaat dan selexipag, waarbij zelfs de betrouwbaarheidsintervallen van de afzonderlijke studies van sotatercept en selexipag geheel niet overlappen. Het is echter niet mogelijk om te bepalen of er ook sprake is van een klinisch

relevant verschil in effect. Er zijn echter verschillen in de patiëntpopulatie van de studies van sotatercept en selexipag die van invloed kunnen zijn op de grootte van het effect in de studies. Patiënten in de sotatercept hadden over het algemeen een ernstigere ziekte dan patiënten in de studie van selexipag. Ook is de achtergrondbehandeling niet helemaal gelijk tussen de studies.

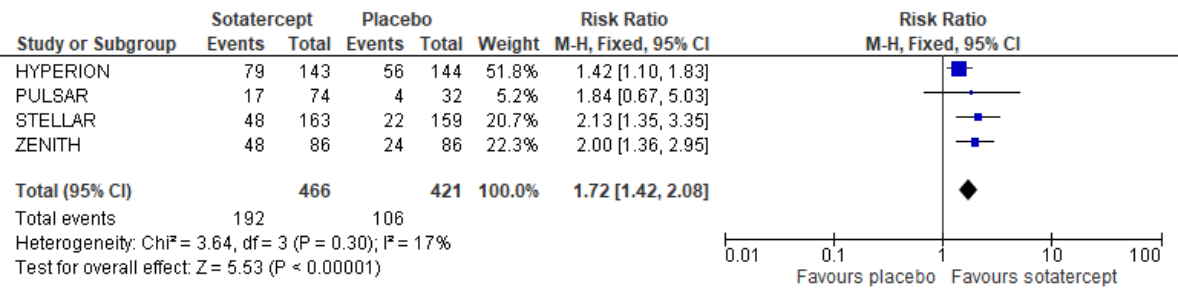
Tabel 6: Resultaten voor de tijd tot eerste (ernstige) gebeurtenis van klinische verslechtering (TTCW) uit de sotatercept^{26, 27, 29} en selexipag⁴⁰ studies.

Studie	Tijd tot eerste gebeurtenis van klinische verslechtering
Sotatercept versus placebo	
HYPERION	HR 0,24 (95% BI: 0,14; 0,41)
STELLAR	HR 0,16 (95% BI: 0,08;0,35)
Selexipag versus placebo	
GRIPHON	HR 0,60 (95% BI: 0,46;0,78)
Studie	Tijd tot eerste gebeurtenis van sterfte, ziekenhuisopname of longtransplantatie
Sotatercept versus placebo	
ZENITH	HR 0,24 (95% BI: 0,13; 0,43)
Studie	Tijd tot eerste gebeurtenis van sterfte door PAH of ziekenhuisopname voor PAH
Selexipag versus placebo	
GRIPHON	HR 0,70 (95% BI: 0,54;0,91)

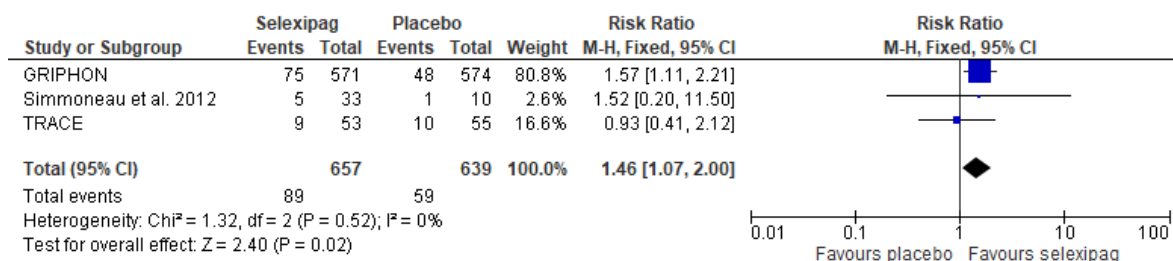
Mate van de klachten (gemeten met de WHO FC)

De mate van de klachten van PAH wordt bepaald aan de hand van de WHO FC¹⁷. Hoe meer klachten, hoe hoger de WHO FC. Een hogere WHO FC geeft een hogere kans op sterfte. In studies wordt om die reden dan ook gekeken naar het aantal patiënten met een verlaging van de WHO FC⁴³. De WHO FC is een onderdeel in meerdere risicobeoordelingsmodellen waaronder COMPERA^{45, 46}. De CHMP vindt de WHO FC ook een klinisch relevante uitkomstmaat²². De CHMP stelt echter wel dat dit een subjectieve uitkomstmaat is en dat daarom ook altijd een objectieve uitkomstmaat in onderzoek moet worden meegenomen²².

In figuur 7 staan de resultaten voor sotatercept voor deze uitkomstmaat en in figuur 8 die voor selexipag. Voor deze uitkomstmaat heeft het Zorginstituut op basis van de gepoolde resultaten een RR berekend⁴¹ van 1,72 (95% BI: 1,42; 2,08) voor de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo en een RR van 1,46 (95% BI: 1,07; 2,00) voor de direct vergelijking tussen selexipag en placebo. Voor beide middelen was het effect op het aantal patiënten met een verlaging van de WHO FC klinisch relevant. Doordat de betrouwbaarheidsintervallen van beide middelen sterk overlappen, kan er niet geconcludeerd worden dat sotatercept het klinisch relevant dan wel statistisch significant beter doet dan selexipag op deze uitkomstmaat. Het effect op deze uitkomstmaat is numeriek wel groter voor sotatercept dan voor selexipag.



Figuur 7 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo voor het aantal patiënten met een verlaging van de WHO FC op basis van resultaten uit HYPERION, PULSAR, STELLAR en ZENITH^{26, 27, 29, 39}.



Figuur 8 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen selexipag en placebo voor het aantal patiënten met een verlaging van de WHO FC op basis van resultaten uit GRIPHON, Simonneau et al. 2012 en TRACE^{28, 37, 40}.

Biologische effecten: pulmonale vaatweerstand en hartfunctie

In de studies van sotatercept en selexipag is ook gekeken naar de effecten die deze middelen hebben op de pulmonale vaatweerstand en de biomarker NT-proBNP. De pulmonale vaatweerstand wordt gemeten door middel van rechterhartkatheterisatie¹⁰. De biomarker NT-proBNP wordt gemeten in het bloed en is een biomarker die op dit moment ook steeds vaker gebruikt wordt om de mate van hartfalen te kunnen bepalen bij patiënten met chronisch hartfalen⁴⁸. Zowel de vaatweerstand als NT-proBNP hebben bij PAH een mogelijke relatie met zowel ziekteprogressie als de kans op sterfte, echter is een duidelijke correlatie op dit moment nog niet vastgesteld^{49, 50, 48}. Patiënten met een hogere vaatweerstand of een hogere NT-proBNP hebben over het algemeen een hogere kans op sterfte^{49, 50, 48}. Beide uitkomstmaten zijn ook onderdeel van risicobeoordelingen^{45, 46}. De pulmonale vaatweerstand is een onderdeel in de initiële risicobeoordeling van de ESC/ERS richtlijn en de NT-proBNP is een van de onderdelen in meerdere verschillende risicobeoordelingsmethoden (Franse simpele risicobeoordeling²¹, REVEAL LITE 2.0⁵¹ en COMPERA 2.0²¹). Ze worden ook in de dagelijkse praktijk gebruikt als indicator voor de risicobeoordeling

In tabel 7 staan de resultaten die gevonden werden in de studies van sotatercept^{27, 29, 39, 26} en selexipag^{37, 40}. Voor de pulmonale vaatweerstand lijken de effecten van sotatercept en selexipag te overlappen. Beide middelen hebben een effect op de pulmonale vaten, alleen de wijze waarop verschilt^{1, 52}. Op basis van het biologisch mechanisme zou verwacht kunnen worden dat het effect van selexipag op de vaatweerstand afneemt, omdat er een maximale vaatverwijding is bereikt, de vaatwand dikker blijft worden en de vaatweerstand dan dus mogelijk weer gaat toenemen. Sotatercept heeft echter een biologisch effect op het voorkomen van de vaatwandverdikking en dan zou het effect op de pulmonale vaatweerstand bij sotatercept mogelijk langer aanhouden. Echter is voor beide middelen het effect op de pulmonale vaatweerstand op de lange termijn op dit moment nog onbekend.

Op de NT-proBNP waarde is er een groot en statistisch significant verschil tussen sotatercept en selexipag. Sotatercept zorgt gemiddeld voor een hogere reductie van de NT-proBNP waarde. Een kanttekening hierbij is dat de studies van sotatercept zijn uitgevoerd bij een patiëntpopulatie met meer ziekteprogressie, die triple therapie gebruiken en dus mogelijk een hogere mate van rechterkamerhartfalen dan in de studies van selexipag. Interessant hierbij is dat het effect van sotatercept op deze parameter het grootst is bij de meest ernstige patiënten. Als er een indirecte vergelijking wordt gemaakt tussen de HYPERION studie en de selexipag studies dan is het verschil veel kleiner, maar nog steeds statistisch significant. Patiënten uit de HYPERION studie hadden vergeleken met de andere sotatercept studies minder ziekteprogressie.

Tabel 7: Resultaten voor de pulmonale vaatweerstand en de NT-proBNP waarde uit de HYPERION²⁶, PULSAR³⁹, STELLAR²⁷ en ZENITH²⁹ studies voor sotatercept en uit de GRIPHON⁴⁰ en Simonneau et al. 2012³⁷ studies voor selexipag.

Studie	Pulmonale vaatweerstand (dyne*s*cm-5)	NT-proBNP (pg/ml)
Sotatercept versus placebo		
HYPERION	Niet gemeten	Mediaan verschil: -308,6 (min-max: -434,84; -182,37)

PULSAR	MD: -198,9 (95% BI: -281,5; -116,3)	MD: -772,1 (95% BI: -1125,2; -419,1)
STELLAR	MD: -303,2 (95% BI: -368,5; -237,9)	MD: -2524,9 (95% BI: -3640,6; -1409,1)
ZENITH	Mediaan verschil: -339,6 (95% BI: -511,1; -168,1)	Mediaan verschil: -2339,1 (95% BI: -3378,7; -1299,4)
Selexipag versus placebo		
GRIPHON	Niet gemeten	MD: -123 (95% BI: -175; -78)
Simonneau et al. 2012	MD: -407,8 (95% BI: -740,2; -75,7)	MD: -212,8 (95% BI: -1012,1; 586,5) NS

Voor sotatercept is er ook een enkelarmige studie, de SPECTRA 2B studie, uitgevoerd die specifiek is opgezet om het effect van sotatercept te onderzoeken op het de functie van de rechterhartkamer³⁸. Uit de data van deze studie blijkt dat sotatercept kan zorgen voor een verbetering van de hartfunctie en een verbetering van de maximale zuurstofopname tijdens cardiopulmonale inspanningstest (pVO2max)³⁸. Toekomstige lange termijn studies moeten uitwijzen wat het precieze effect van sotatercept is op het hart.

Voor selexipag is geen klinisch onderzoek gepubliceerd naar het effect op de rechterhartkamer. Er heeft wel een studie gelopen (RESTORE) naar het effect van selexipag op de functie van de rechterhartkamer maar de data hiervan zijn vooralsnog niet gepubliceerd. Het is dus op dit moment onbekend of selexipag zelf ook een effect heeft op het hart of de hartfunctie. Selexipag heeft wel biologisch gezien wel een indirect effect op het hart omdat het de pulmonale vaten verwijdt en daarmee de druk op de hartspeer tijdelijk vermindert.

Langetermijneffectiviteit uit open-label extensiestudies

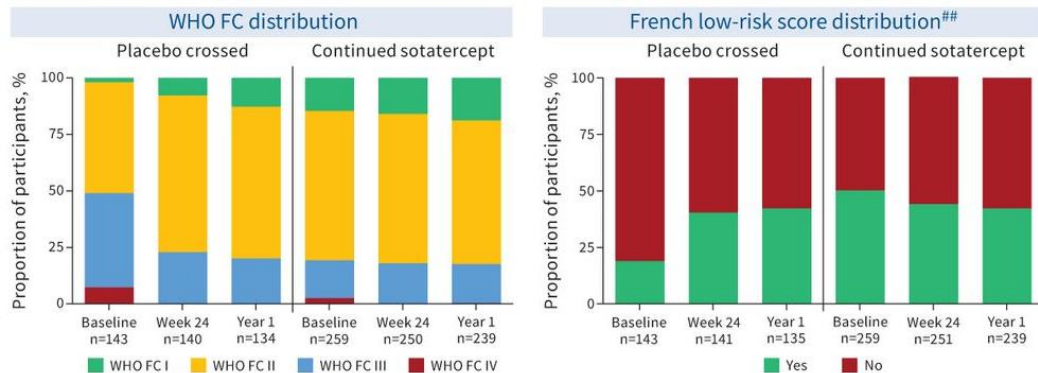
Voor de langetermijneffectiviteit van sotatercept loopt er op dit moment een open-label extensiestudie, de SOTERIA studie. Aan de SOTERIA studie, waarin alle patiënten met sotatercept worden behandeld, kunnen patiënten deelnemen die een van de dubbelblinde studies van sotatercept hebben voltooid. Deze studie zal patiënten gedurende een periode van maximaal zeven jaar volgen. Op dit moment zijn de resultaten van de eerste interim-analyse gepubliceerd (data cut-off 8 november 2023). De mediane behandelduur met sotatercept was 448,6 dagen.³⁴

In de SOTERIA studie waren tot de data cut-off in totaal 6 patiënten overleden (1,4%, N=426) en er moesten in totaal 8 patiënten worden opgenomen in het ziekenhuis voor PAH. Drie patiënten (0,7%, N=426) p had een klinische verslechtering van PAH (6MWD $\geq$ 15% verslechtering en verslechtering van WHO FC) en twee patiënten (0,5%, N=426) werden op de wachtlijst geplaatst voor een long-, een hart- of een hart-longtransplantatie.³⁴

Voor de patiënten in de oorspronkelijke sotatercept groep was de inspanningscapaciteit gemeten met de 6MWD nagenoeg gelijk gebleven t.o.v. het einde van de RCT³⁴. In de placebogroep werd er een verbetering van de inspanningscapaciteit gevonden die overeenkomt met de verbetering die eerder werd gevonden in de RCTs van sotatercept (MD: +41,3 meter na 24 weken en MD: +47,3 meter na 1 jaar), ook bij deze groep lijkt de toename van de inspanningscapaciteit af te vlakken na 24 weken behandeling³⁴. De resultaten gevonden in de RCTs van sotatercept met een behandelduur van 24 weken gaven dus een goede inschatting van de maximale verbetering die te bereiken is met sotatercept³⁴. Ditzelfde werd ook gezien voor de NT-proBNP waarde³⁴. Daarnaast bevestigen ook de staafdiagrammen voor de WHO FC en een laag risicobeoordeling volgens de Franse simpele risicoscore dit beeld, omdat ook hier er haast geen verschil te zien is tussen de staafdiagrammen voor 24 weken en 1 jaar behandeling (figuur 9)³⁴. Het maximale effect op de belangrijke uitkomstmaten lijkt dus voor deze uitkomstmaten bereikt te worden tussen 6 maanden tot maximaal één jaar behandeling en daarna lijkt het effect vooralsnog aan te houden³⁴. Daarmee lijkt op dit moment de ziekte te stabiliseren bij de patiënten die

behandeld worden met sotatercept. Echter is er nog wel onzekerheid hoe lang dit effect aanhoudt en/of dit effect gelijk blijft gedurende de totale levensverwachting van deze patiënten.

Het is op dit moment op basis van de SOTERIA studie nog te vroeg om harde conclusies te trekken over de effectiviteit van sotatercept. Het aantal events was nog zeer laag en ook zullen er mogelijk nog meer patiënten gaan deelnemen aan de SOTERIA studie nu ook de twee laatste klinische studies gestopt zijn. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat de studie geen controlegroep bevat en dat daardoor het exacte placebogecontroleerde effect op de algehele sterfte, het voorkomen een longtransplantatie of een prostacycline pomp en het voorkomen van ziekenhuisopnames onzeker blijft.



Figuur 9 Staafdiagrammen van de verdeling van de patiënten over de WHO FC klassen en het percentage patiënten met wel of geen laag risico volgens de Franse simpele risicobeoordeling. In het figuur staan de resultaten voor deze metingen op het startmoment (baseline) van de SOTERIA studie, na 24 weken behandeling en na 1 jaar behandeling in de SOTERIA studie³⁴.

De langetermijneffectiviteit van selexipag is onderzocht in de GRIPHON OLE studie^{35, 36}. Deze open-label extensiestudie is op dit moment afgerond en had een maximale totale follow-up duur van 10 jaar³⁶. In deze studie werd er alleen gekeken naar de algehele overleving en de ongunstige effecten van selexipag³⁶. Voor de overige uitkomstmaten is dus niet bekend of het effect van selexipag ook op de lange termijn aanhoudt of dat er na verloop van tijd weer sprake is van een verslechtering van bijvoorbeeld de inspanningscapaciteit en een toename van het aantal ziekenhuisopnames. In de GRIPHON OLE studie werd voor de overleving gebruik gemaakt van de data van de patiënten die in de GRIPHON studie behandeld werden met selexipag. Er waren in totaal 574 patiënten die behandeld werden met selexipag, hiervan namen al 330 patiënten deel aan de extensiestudie³⁶. De mediane follow-up voor gehele selexipag groep uit GRIPHON studie was 54 maanden in de finale analyse van de GRIPHON OLE studie. Van de totale groep van patiënten uit de selexipag groep overleden er 87 patiënten (15,2%) terwijl ze behandeld werden met selexipag³⁶. In GRIPHON OLE werd de 1-, 3-, 5-, 8- en 10-jaarsoverleving geschat op 93% (95% BI: 90; 95), 82% (95% BI: 78; 86), 74% (95% BI: 69; 78), 63% (95% BI: 57; 69) en 60% (95% BI: 53; 66)³⁶. Echter voltooiden maar 165 van de 574 patiënten zowel de GRIPHON studie als de GRIPHON OLE studie. Het merendeel van de patiënten (165 van de 574 patiënten) viel uit vanwege een ongunstig effect³⁶. Vanwege de grote uitval van patiënten die behandeld werden met selexipag is het exacte effect van selexipag op de overleving onzeker. Ook is niet duidelijk wat de overleving is van de patiënten die moesten stoppen met selexipag. Het laat wel zien dat de overleving van PAH-patiënten de afgelopen jaren mogelijk is verbeterd door nieuwe behandelingen, maar ook dat er nog steeds overlevingswinst te behalen is voor deze patiënten.

Stoppen van prostacycline analoog

Naast dat de patiëntenvereniging en de beroepsgroep hopen dat een deel van de patiënten niet meer hoeft te starten met een prostacycline infuuspomp, hopen ze daarnaast ook dat patiënten die behandeld worden met triple therapie (ERA+PDE-5 remmer + prostacycline infuuspomp) dusdanig verbeteren dat de prostacycline infuuspomp niet meer nodig is. Op dit moment zijn er

nog geen studies die hebben onderzocht in welke mate de behandeling met sotatercept ervoor zorgt dat patiënten kunnen stoppen met een prostacycline infuuspomp. In de ZENITH²⁹ studie en de open-label extensie studie SOTERIA³⁴ hebben ze wel bijgehouden hoeveel patiënten konden stoppen met een deel van hun PAH achtergrondmedicatie.

In de ZENITH studie konden 7 patiënten (8,1%) in de sotatercept groep en 4 patiënten in de placebogroep stoppen met een deel van hun PAH medicatie²⁹. In de ZENITH studie is er niet gespecificeerd of dit de prostacycline infuuspomp was, echter gebruikte wel het merendeel van de patiënten in de studie triple therapie²⁹.

In de extensiestudie SOTERIA gebruikten 163 patiënten een prostacycline infuuspomp³⁴. Tot aan de eerste interim-analyse van de studie stopten 15 patiënten met de prostacycline infuuspomp, 7 patiënten stapten over van de infuuspomp naar een orale prostacycline analoog of PRA en 1 patiënt stapte over naar een inhalatie prostacycline³⁴. In totaal gebruikten 286 patiënten in de studie een prostacycline analoog (oraal, inhalatie of infuuspomp) hiervan konden 19 patiënten stoppen met het gebruik van de prostacycline analoog³⁴. De SOTERIA studie loopt op dit moment nog door en er is dus mogelijk nog meer data te verwachten over het stoppen van prostacycline infuuspomp bij patiënten die behandeld worden met sotatercept.

3.4 Ongunstige effecten

De voornaamste bijwerkingen van sotatercept zijn hoofdpijn, duizeligheid, huiduitslag, trombocytopenie (verlaging van aantal bloedplaatjes), verhoogd hemoglobine, teleangiëctasieën (blijvend verwijde kleine bloedvaatjes net onder de huid), bloedneus, bloedend tandvlees, ernstige bloedingen en diarree. De bijwerkingen van sotatercept zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard^{1, 2}. Sommige bijwerkingen zoals trombocytopenie en verhoogd hemoglobine zijn makkelijk te controleren tijdens de behandeling door middel van een bloedtest en kunnen worden verminderd door de dosering van sotatercept te verlagen^{1, 2}.

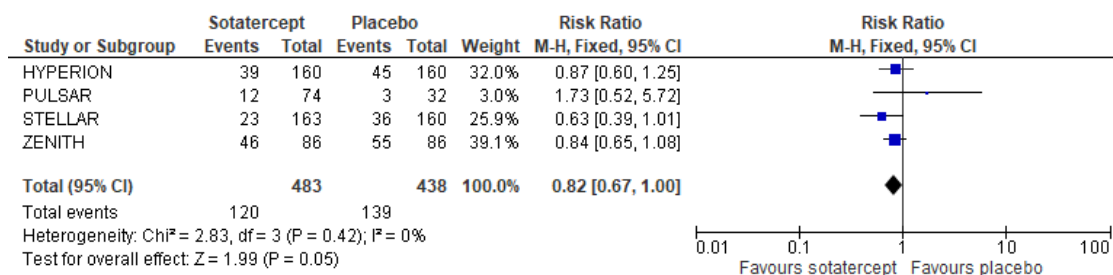
De voornaamste bijwerkingen van selexipag zijn hoofdpijn, diarree, misselijkheid en braken, kaakpijn, spierpijn, pijn in de ledematen, gewrichtspijn, overmatig blozen, hypotensie, bloedarmoede en verlaagd hemoglobine⁵². Ook de bijwerkingen van selexipag zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard^{52, 53}. De bijwerkingenprofielen van sotatercept en selexipag zijn niet vergelijkbaar. Het verschil in het soort bijwerkingen is te verklaren door het verschil in werkingsmechanisme tussen beide geneesmiddelen.

3.4.1 *Vergelijking tussen sotatercept en best ondersteunende zorg voor volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV die worden behandeld met duale therapie of triple therapie en geen laag risico bereikt hebben.*

Voor de beoordeling van de ongunstige effecten wordt gebruik gemaakt van de resultaten uit de HYPERION²⁶, PULSAR³⁹, STELLAR²⁷ en ZENITH²⁹ studie.

Ernstige ongunstige effecten

Gedurende de follow-up duur van de HYPERION studie ervoeren 39 patiënten (24,4%) in de sotatercept groep en 45 patiënten (28,1%) in de placebogroep minstens één ernstig ongunstig effect²⁶. In de PULSAR³⁹ studie hadden 12 patiënten (16,2%) in de sotatercept groep en 3 patiënten (9,4%) in de placebogroep minstens één ernstig ongunstig effect en in de STELLAR²⁷ studie waren dit 23 patiënten (14,1%) in de sotatercept groep en 36 patiënten (22,5%) in de placebogroep. In de ZENITH studie ervoeren 46 patiënten (53,5%) in de sotatercept groep en 55 patiënten (64,0%) in de placebogroep minstens één ernstig ongunstig effect²⁹. In totaal hadden 120 van de 483 patiënten behandeld met sotatercept en 139 van de 438 patiënten behandeld met placebo minstens één ernstig ongunstig effect (Figuur 10). Het Zorginstituut heeft voor de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo op basis van de gepoolde data van de vier studies een RR berekend⁴¹ van 0,82 (95% BI: 0,67; 1,00).



Figuur 10 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo voor het aantal patiënten met minstens één ernstig ongunstig effect op basis van resultaten uit HYPERION, PULSAR, STELLAR en ZENITH^{26, 27, 29, 39}.

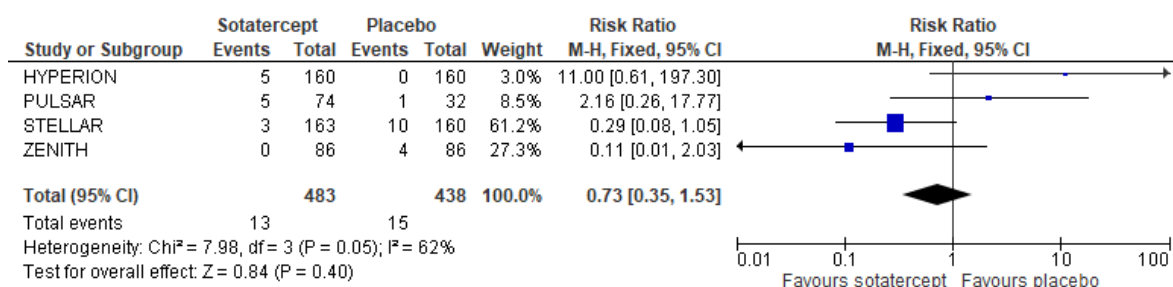
Er is onzekerheid over het effect vanwege de korte follow-up duur van de studies (indirect bewijs) en het brede betrouwbaarheidsinterval (onnauwkeurigheid). De studieopzet van de HYPERION en ZENITH studie, waarbij patiënten moeten stoppen na een niet-fatale gebeurtenis, leidt tot een hogere vroegtijdige uitval van patiënten in de placebogroep in vergelijking met de sotatercept groep. Dit veroorzaakt een verschil in follow-up duur tussen de behandelgroepen (risk of bias) en daarmee tot een mogelijke vertekening van het gevonden effect.

GRADE-conclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat sotatercept vergeleken met best ondersteunende zorg resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op één ernstig ongunstig effect bij volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV die worden behandeld met duale therapie of triple therapie en geen laag risico bereikt hebben.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de HYPERION studie staakten 5 patiënten (3,1%) in de sotatercept groep en geen van de patiënten in de placebogroep de behandeling vanwege een ongunstig effect²⁶. In de PULSAR³⁹ studie waren dit 5 patiënten (6,8%) in de sotatercept groep en één patiënt (3,1%) in de placebogroep en in de STELLAR²⁷ studie waren dit 3 patiënten (1,8%) in de sotatercept groep en 10 patiënten (6,3%) in de placebogroep. In de ZENITH studie staakten geen van de patiënten in de sotatercept groep en 4 patiënten (4,7%) in de placebogroep de behandeling vanwege een ongunstig effect²⁹. In totaal staakten in de vier studies 13 van de 483 patiënten in de sotatercept groep en 15 van de 438 patiënten in de placebogroep de behandeling vanwege een ongunstig effect. Het Zorginstituut heeft voor de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo op basis van de gepoolde data van de vier studies een RR berekend⁴¹ van 0,73 (95% BI: 0,35; 2,03) (figuur 11).



Figuur 11 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo voor het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten op basis van resultaten uit HYPERION, PULSAR, STELLAR en ZENITH^{26, 27, 29, 39}.

De onzekerheden omtrent het aantal stakers zijn grotendeels vergelijkbaar met de benoemde onzekerheden voor ernstige ongunstige effecten. Het betrouwbaarheidsinterval is breder dan bij de ernstige ongunstige effecten, daardoor is het effect op de stakers wegens ongunstige effecten zeer onnauwkeurig.

GRADE-conclusie:

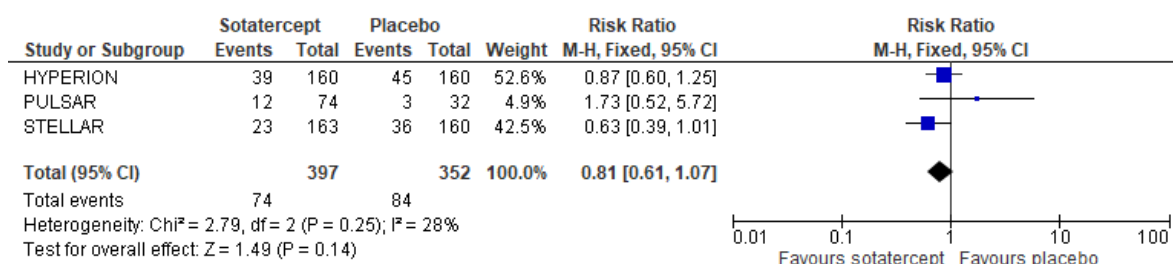
Het effect van sotatercept vergeleken met best ondersteunende zorg op de kans op staken als gevolg van een ongunstig effect bij volwassenen met PAH en WHO FC II, III of IV, die worden behandeld met duale therapie of triple therapie en geen laag risico bereikt hebben, is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.2 Vergelijking tussen sotatercept en selexipag voor volwassenen met PAH en WHO FC II of III die worden behandeld met duale therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico en een stabiel of langzaam verslechterende ziekte hebben.

Voor de beoordeling van de ongunstige effecten wordt gebruik gemaakt van de resultaten uit de HYPERION²⁶, PULSAR³⁹ en STELLAR²⁷ studie voor sotatercept en de GRIPHON⁴⁰ en TRACE²⁸ studie voor selexipag. Aangezien de ZENITH studie vooral patiënten bevat die behandeld worden met triple therapie en patiënten met duale therapie met een hoog risico op sterfte, is de ZENITH studie hier niet meegenomen in de beoordeling.

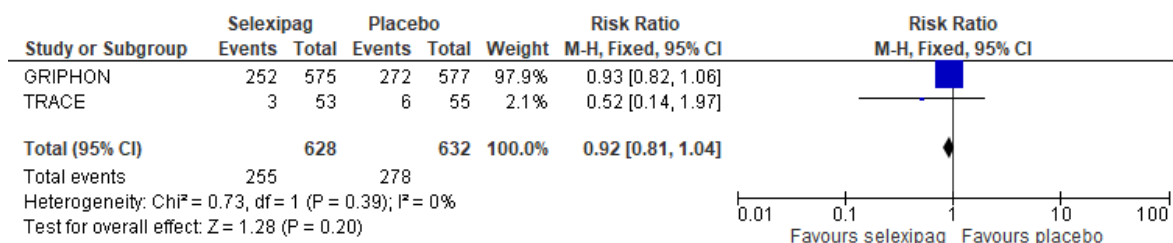
Ernstige ongunstige effecten

Zie voor de afzonderlijke studieresultaten van de HYPERION, PULSAR en STELLAR studie hoofdstuk 3.4.1 (*Ernstige ongunstige effecten*). In totaal ervoeren 74 van de 397 patiënten behandeld met sotatercept en 84 van de 352 patiënten behandeld met placebo in deze drie studies minstens één ongunstig effect. Het Zorginstituut heeft voor de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo op basis van de gepoolde data van deze studies een RR berekend⁴¹ van 0,81 (95% BI: 0,61; 1,07).



Figuur 12 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo voor het aantal patiënten met minstens één ernstig ongunstig effect op basis van resultaten uit HYPERION, PULSAR en STELLAR^{26, 27, 39}.

In de GRIPHON⁴⁰ studie hadden 252 patiënten (40,1%) in de selexipag groep en 272 patiënten (43,0%) in de placebogroep minstens één ernstig ongunstig effect en in de TRACE²⁸ studie waren dit 3 patiënten (5,7%) in de selexipag groep en 6 patiënten (10,9%) in de placebogroep. Het Zorginstituut heeft voor de directe vergelijking tussen selexipag en placebo op basis van de gepoolde data van de twee studies een RR berekend⁴¹ van 0,92 (95% BI: 0,81; 1,04).



Figuur 13 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen selexipag en placebo voor het aantal patiënten met minstens één ernstig ongunstig effect op basis van resultaten uit GRIPHON en TRACE^{28, 40}.

De naïeve vergelijking leidt tot onzekerheid over het verschil in effect tussen beide middelen (indirect bewijs). Er zijn verschillen in de studiepopulaties en de follow-up duur tussen de studies van sotatercept en selexipag die mogelijk van invloed kunnen zijn op het gevonden

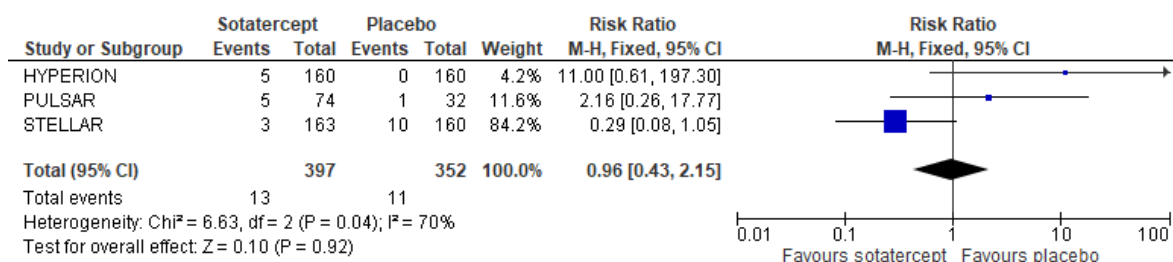
effect en daarmee ook op het onderlinge verschil in effect tussen beide middelen (indirect bewijs). Ook leidt de studieopzet van de GRIPHON en de HYPERION studie waarbij patiënten moeten stoppen na een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering tot een hogere uitval van patiënten in de placebogroep dan in de interventiegroep wat een mogelijke vertekening geeft van het gevonden effect (risico op bias). Er is niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid ondanks de naïeve indirecte vergelijking van beide middelen, omdat de puntschatters en de betrouwbaarheidsintervallen van het effect van beide middelen grotendeels overlappen en beide middelen geen klinisch relevant laten zien ten opzichte van best ondersteunende zorg.

GRADE-conclusie:

Het effect van sotatercept vergeleken met selexipag op de kans op één ernstig ongunstig effect bij volwassenen met PAH en WHO FC II of III die worden behandeld met duale therapie en een middelmatig-laag of een middelmatig-hoog risico en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

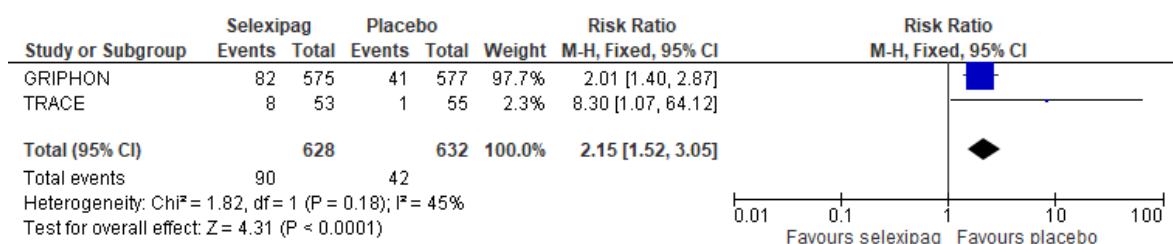
Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Zie voor de afzonderlijke studieresultaten van de HYPERION, PULSAR en STELLAR studie hoofdstuk 3.4.1 (Stakers als gevolg van ongunstige effecten). In totaal staakten in de drie studies 13 van de 397 patiënten die behandeld werden met sotatercept en 11 van de 352 patiënten die behandeld werden met placebo de behandeling vanwege een ongunstig effect. Het Zorginstituut heeft voor de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo op basis van de gepoolde data van de drie studies een RR berekend⁴¹ van 0,96 (95% BI: 0,43; 2,15) (figuur 14).



Figuur 14 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen sotatercept en placebo voor het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten op basis van resultaten uit HYPERION, PULSAR en STELLAR^{26, 27, 39}.

Er staakten in de GRIPHON⁴⁰ studie 82 patiënten (13,1%) in de selexipag groep en 41 patiënten (6,5%) in de placebogroep vanwege een ongunstig effect en in de TRACE²⁸ studie waren dit 8 patiënten (15,1%) in de selexipag groep en één patiënt (1,8%) in de placebogroep. In totaal staakten 90 van de 629 patiënten die behandeld werden met selexipag en 42 van de 632 patiënten die behandeld werden met placebo de behandeling vanwege een ongunstig effect. Het Zorginstituut heeft voor de directe vergelijking tussen selexipag en placebo op basis van de gepoolde data van de twee studies een RR berekend⁴¹ van 2,15 (95% BI: 1,52; 3,05) (figuur 15).



Figuur 15 Forest-Plot van de directe vergelijking tussen selexipag en placebo voor het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten op basis van resultaten uit GRIPHON en TRACE^{28, 40}.

De onzekerheden van de GRADE beoordeling van het aantal stakers zijn grotendeels vergelijkbaar met de benoemde onzekerheden voor ernstige ongunstige effecten. Er is voor het aantal stakers wel afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Er is namelijk onzekerheid over het verschil in effect tussen beide middelen, omdat het effect van beide middelen ten opzichte van best ondersteunende zorg verschilt maar het betrouwbaarheidsinterval van het effect van sotatercept dusdanig breed en onnauwkeurig is dat het overlapt met het eveneens brede betrouwbaarheidsinterval van het effect van selexipag.

GRADE-conclusie:

Het effect van sotatercept vergeleken met selexipag op de kans op staken als gevolg van een ongunstig effect bij volwassenen met PAH en WHO FC II of III die worden behandeld met duale therapie en een middelmatig-laag risico en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.3 Overige overwegingen

Langetermijnveiligheid

Voor de langetermijnveiligheid van sotatercept loopt er op dit moment een open-label extensiestudie, de SOTERIA studie (zie blz. 35 voor beschrijving). De meeste bijwerkingen waren mild tot matig ernstig van aard. 16 patiënten (3,8%, N=426) staakten in de SOTERIA studie de behandeling als gevolg van een ongunstig effect. 129 patiënten (30,3%, N=426) hadden minstens één ernstig ongunstig effect waarvan 11 patiënten (2,6%, N=426) een ernstig interventie-gerelateerd ongunstig effect hadden. Er waren in de SOTERIA studie dus weinig patiënten die de behandeling staakten wegens een ongunstig effect en er waren ook weinig interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. De gevonden bijwerkingen waren in lijn met de RCTs en er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden.³⁴

Voor selexipag is de lange termijn extensiestudie GRIPHON OLE recent afgerond (zie voor beschrijving blz. 36). 597 patiënten (62,6%, N=953) ervoeren een ernstig ongunstig effect. 309 patiënten (32,4%, N=953) staakten de behandeling vanwege een ongunstig effect en hiervan staakten 66 patiënten (6,9%, N=953) de behandeling vanwege een prostacycline-gerelateerd ongunstig effect. De gevonden bijwerkingen waren in lijn met de RCT en andere observationele studies en er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden.³⁶

Hart-en-vaat-gerelateerde ongunstige effecten

In de EPAR en de CHMP-richtlijn staat dat het noodzakelijk is voor een geneesmiddel bij hart- en vaataandoeningen dat het cardiovasculair veiligheidsprofiel voldoende in kaart wordt gebracht. De EMA heeft geconcludeerd in de EPAR voor de registratie in 2024 dat er op dat moment onvoldoende data was uit de gepubliceerde studies over het optreden van ernstige hart-en-vaat-gerelateerde events (MACE). Op dat moment waren alleen data beschikbaar uit de STELLAR, PULSAR en SPECTRA studies en zeer beperkte data uit de SOTERIA studie. Het aantal MACE events was in deze studies zeer laag, waardoor het niet mogelijk was om harde conclusies te trekken. De beschikbare data uit deze studies wees wel in het voordeel van sotatercept, en daarmee concludeerde de EMA dat er geen groot risico was voor de cardiovasculaire veiligheid. Er werd destijds nog gewacht op data uit de HYPERION en ZENITH studie. Ook heeft de registratiehouder toegezegd om na de marktregistratie een meta-analyse uit te voeren voor de cardiovasculaire veiligheid met data uit alle klinische studies. Ook in de laatste beoordeling van de EMA was er geen aanvullende informatie over MACE en daarmee blijft de EMA bij zijn conclusie over dit punt.^{3, 2}

3.5 Ervaring

De ervaring met sotatercept en selexipag is weergegeven in tabel 8. De ervaring met sotatercept is beperkt en de ervaring met selexipag is vanaf mei 2026 ruim.

Tabel 8: Ervaring met sotatercept vergeleken met placebo en selexipag

	sotatercept	Selexipag
Beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (augustus 2024) ¹	
Voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
Ruim: > 10 jaar op de markt		X (mei 2016) ⁵²

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^{1, 52}. Sotatercept en selexipag zijn ongeveer even breed toepasbaar. Er zijn wel relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties.

Voor sotatercept zijn er geen interacties bekend. Voor selexipag zijn er wel interacties bekend. Zo moet bij gelijktijdig gebruik van remmers en inductoren van CYP2C8 en remmers van UGT1A3 en UGT2B7 de dosering van selexipag worden aangepast. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP2C8 remmers is gecontra-indiceerd. Ook bij gebruik van selexipag in combinatie met ERA en PDE-5 remmer is er sprake van een lagere blootstelling aan de actieve metaboliet en dus mogelijk een mindere werking van selexipag. Sotatercept mag niet gebruikt worden bij patiënten met een zeer laag aantal bloedplaatjes (< 50 x 10⁹ bloedplaatjes/l). Selexipag mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C), ernstige coronaire hartziekte, instabiele angina pectoris, een recent hartinfarct (≤ 6 maanden), ernstige hartritmestoornissen, een recent herseninfarct (een TIA of een beroerte, ≤ 3 maanden) en aangeboren of verworven hartklepdefecten met een verminderde hartspierfunctie die niet gerelateerd is aan PAH. Daarnaast mag selexipag alleen gebruikt worden bij gedecompenseerd hartfalen onder strenge medische supervisie. Vanwege het vaatverwijdende effect van selexipag moeten artsen extra opletten bij patiënten met een verhoogd risico op hypotensie. Ook moeten artsen extra waakzaam zijn voor het gebruik van selexipag bij patiënten met een pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD). Bij het optreden van longoedeem moet de behandeling met selexipag worden gestaakt. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis moet de dosering van selexipag worden verlaagd en bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min/1,73 m²) moet de dosering langzamer worden opgehoogd. Voor sotatercept hoeft de dosering niet te worden aangepast bij een nier- of leverfunctiestoornis. Bij het gebruik van sotatercept is er een verhoogd risico op een verhoogd aantal rode bloedcellen (erythrocytose), een verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) en bloedingen. Om die reden moet het bloedbeeld voor sotatercept regelmatig worden gecontroleerd (voorafgaand aan de toediening bij de eerste vijf dosis en vervolgens iedere 3-6 maanden) en bij een afwijkend bloedbeeld moet de dosering worden aangepast. Ook moeten patiënten bij gebruik van sotatercept geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van bloedverlies.

Sotatercept en selexipag hebben zeer verschillende contra-indicaties, interacties en waarschuwingen. Om die reden concludeert het Zorginstituut dat beide middelen ongeveer even breed toepasbaar zijn bij de patiëntenpopulatie uit de PICO.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van sotatercept en selexipag is weergegeven in tabel 9.

Sotatercept wordt elke drie weken toegediend als een subcutane injectie. De subcutane injectie kan worden gezet in de bovenarm, buik en bovenbeen. Bij elke toediening wordt er gewisseld

van injectieplaats. Het mag niet worden geïnjecteerd op plaatsen met littekens, plaatsen die gevoelig zijn of blauwe plekken hebben. De spuit kan door de arts, een verzorger of patiënt zelf worden toegediend. Sotatercept in poedervorm moet voor de toediening eerst worden opgelost in de meegeleverde hoeveelheid oplosmiddel voordat de juiste dosering kan worden opgetrokken in een spuit.¹

Selexipag is een tablet die in zijn geheel moet worden doorgeslikt met een glas water. Het wordt twee keer per dag ingenomen. Het geneesmiddel wordt bij voorkeur tijdens of vlak na de maaltijd ingenomen en er moet twaalf uur tussen elke toediening zitten. De eerste dosis of de eerste dosis na een dosisverhoging moet in de avond worden ingenomen.⁵²

Tabel 9: Gebruiksgemak van sotatercept vergeleken met selexipag

	<i>Sotatercept</i> ¹	<i>Selexipag</i> ⁵²
Toedieningswijze	Subcutaan	Oraal
Toedieningsfrequentie	1 maal per 3 weken	2 maal per dag

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie en plaatsbepaling*

Sotatercept is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen met WHO functionele klasse (FC) II, III en IV en wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor PAH.

De beroepsgroep ziet een plaats voor dit middel als toevoeging aan de behandeling bij volwassenen met PAH die:

- triple combinatietherapie gebruiken en geen laag risico bereiken
- duale combinatietherapie gebruiken, een stabiele ziekte of een langzame achteruitgang van de ziekte hebben en geen laag risico bereiken (N.B. Bij patiënten met een snelle achteruitgang wordt eerst de prostacycline infuuspomp toegevoegd)

De duale en triple combinatietherapie zonder toevoeging van sotatercept worden in dit rapport gezien als best ondersteunende zorg.

Bij volwassenen die behandeld worden met duale therapie en een middelmatig-laag risico op sterfte kan volgens de Europese richtlijn selexipag worden toegevoegd aan de behandeling. De beroepsgroep stelt dat selexipag in Nederland geen plaats in de behandeling van PAH heeft. De cijfers uit de GIP-databank laten echter zien dat het middel wel regelmatig (28%) in Nederland gebruikt wordt.

Vanwege de tegenstrijdige informatie over het gebruik van selexipag in Nederland, is er gekozen voor twee vergelijkende behandelingen in de beoordeling. Ook is het Zorginstituut van mening dat in de Nederlandse praktijk sotatercept en de prostacycline infuuspomp niet dezelfde plaats in de behandeling hebben ondanks dat volgens de richtlijn de prostacycline infuuspomp voor een klein deel van deze patiënten wel een behandeloptie is. Om die reden is sotatercept in deze beoordeling niet vergeleken met treprostenil en epoprostenol. Voor de gehele patiëntpopulatie die in Nederland behandeld zal worden met sotatercept, is sotatercept vergeleken met best ondersteunende zorg. Voor de subgroep van patiënten met PAH, een middelmatig-laag en middelmatig-hoog risico en een stabiele of langzame achteruitgang van de ziekte die behandeld worden met duale therapie, is sotatercept ook vergeleken met selexipag.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

De huidige behandelingen voor PAH, waaronder selexipag, hebben een directe vaatverwijdende werking op de longvaten. Door het vaatverwijdende effect verminderen de klachten, echter wordt de ziekteprogressie alleen vertraagd en niet geremd.

Sotatercept is het eerste geneesmiddel dat een effect heeft op de oorzaak van PAH. Het gaat door het blokkeren van activine A de overmatige celgroei in de vaatwanden van de longslagaders tegen waardoor de vaatwanden niet dikker worden. Hierdoor wordt niet alleen de verhoging van de bloeddruk tegengegaan, maar wordt ook verdere ziekteprogressie vertraagd of mogelijk zelfs gestopt.

4.1.3 *Medische argumenten*

PAH is een zeldzame, ongeneeslijke en progressieve ziekte. Het merendeel van de patiënten overlijdt vroegtijdig aan de gevolgen van de ziekte. De ziekte wordt vanwege de vage klachten vaak pas in een laat stadium gediagnosticeerd. Voorheen werd de ziekte vooral vastgesteld bij jonge vrouwen, maar nu zijn er ook meer ouderen waarbij PAH wordt vastgesteld. Ondanks de huidige combinatiebehandelingen is de gemiddelde levensverwachting 5 tot 7 jaar na diagnose. Een van de laatste behandelopties, een subcutane of intraveneuze prostacycline infuuspomp, is een zeer ingrijpende behandeling voor de patiënt. Deze behandeling hindert de patiënt in zijn of haar dagelijkse bezigheden en vermindert de kwaliteit van leven.

Er is daarom behoefte aan een nieuw geneesmiddel die de oorzaak van PAH aanpakt, de levensverwachting en de kwaliteit van leven verbetert en het gebruik van een prostacycline infuuspomp onnodig maakt.

4.1.4 Effectiviteitsargumenten

Voor de vergelijking met best ondersteunende zorg is de data meegenomen uit vier gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies van sotatercept: HYPERION, PULSAR, STELLAR en ZENITH. Dit zijn allen studies waarbij sotatercept werd toegevoegd aan de best ondersteunende zorg.

Er zijn geen studies of netwerk meta-analyses waarin sotatercept is vergeleken met selexipag. Voor deze beoordeling wordt er daarom een naïeve indirect vergelijking gemaakt tussen de studies van sotatercept en selexipag. Voor selexipag is de data meegenomen uit twee gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies: GRIPHON en TRACE studie. Dit zijn beide studies waarbij selexipag werd toegevoegd aan best ondersteunende zorg. De ZENITH studie van sotatercept wordt niet meegenomen in de vergelijking met selexipag, omdat deze studie is uitgevoerd bij patiënten met een meer gevorderde ziekte die in Nederland niet behandeld worden met selexipag.

Voor de vergelijking met best ondersteunende zorg werd door het Zorginstituut een gepoolde analyse uitgevoerd. Door de zeer lage kwaliteit van het bewijs, als gevolg van een te korte follow-up duur en een laag aantal sterfgevallen in de studies, is het effect op sterfte zeer onzeker. Toch ligt de puntschatter van het gepoolde effect al onder de klinische relevantiegrens. Verder is er sprake van een mogelijke onderschatting van het relatieve effect op sterfte als gevolg van de hogere studie-uitval in de placebogroep dan in de sotatercept groep in de STELLAR, HYPERION en ZENITH studies.

Sotatercept zorgde vergeleken met best ondersteunende zorg in de gepoolde analyse waarschijnlijk voor een klinisch relevante verlaging op de kans op ziekenhuisopname voor PAH. Ook hier was er, om dezelfde rede als hierboven genoemd, sprake van een mogelijke onderschatting van het relatieve effect van sotatercept. Het effect op deze uitkomst was zeer groot en consistent over alle studies heen ondanks de verschillen in de tijd sinds diagnose en de ernst van de ziekte tussen de patiëntpopulaties uit de STELLAR, HYPERION en ZENITH studie. Het Zorginstituut heeft daarom voldoende vertrouwen over het relatieve effect van sotatercept op deze uitkomst.

Op basis van de gepoolde analyse van de studies kon worden geconcludeerd dat sotatercept mogelijk geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven heeft vergeleken met best ondersteunende zorg. Er waren geen aanwijzingen dat sotatercept vergeleken met placebo zorgt voor een klinisch relevant effect op de kans op een ernstig ongunstig effect. Het effect op de kans op staken als gevolg van een ongunstig effect was zeer onzeker. Er waren echter ook weinig patiënten in de studie die stakten vanwege een ongunstig effect. In de open-label lange termijnstudie blijft het aantal stakers laag en doen zich geen nieuwe ongunstige effecten voor.

In de naïeve indirecte vergelijking tussen sotatercept en selexipag was het bewijs van zeer lage kwaliteit voor de uitkomsten algehele sterfte, de ernstige ongunstige effecten en de stakers als gevolg van ongunstige effecten. Door de zeer lage kwaliteit van het bewijs, als gevolg van een te korte follow-up duur, de brede betrouwbaarheidsintervallen en de verschillen in studiepopulatie en follow-up duur, is het effect zeer onzeker. De puntschatter van sotatercept ligt in tegenstelling tot de puntschatter van selexipag onder de klinische relevantiegrens voor sterfte. Voor beide middelen gelden dezelfde onzekerheden en voor beiden is er mogelijk sprake van een onderschat effect op sterfte.

Voor de uitkomsten ziekenhuisopname voor PAH en kwaliteit van leven was het bewijs van lage kwaliteit. Zowel sotatercept als selexipag zorgen voor een klinisch relevante verlaging van de kans op ziekenhuisopname voor PAH vergeleken met best ondersteunende zorg. In de naïeve indirecte vergelijking lijkt het relatieve effect van sotatercept groter te zijn dan van selexipag en ook de betrouwbaarheidsintervallen overlappen niet. Dit geeft vertrouwen in een voordeel van sotatercept ten opzichte van selexipag.

Beide middelen lieten ten opzichte van best ondersteunende zorg en elkaar geen klinisch relevant effect zien op de kwaliteit van leven.

Door de naïeve indirecte vergelijking is er veel onzekerheid over het verschil in effect tussen sotatercept en selexipag. Daarom is er ook gekeken naar het effect op andere belangrijke uitkomstmaten. De inspanningscapaciteit, de NT-proBNP waarde en de tijd tot een gebeurtenis van klinische verslechtering laten een statistisch significant verschil in effect zien in het voordeel van sotatercept in lijn met het effect op ziekenhuisopname. Daarentegen laten de pulmonale vaatweerstand en de verbetering van de WHO FC klasse geen verschil in effect zien. De bijwerkingenprofielen van beide middelen zijn niet vergelijkbaar door het verschil in werkingsmechanisme tussen beide geneesmiddelen. Door de zeer lage kwaliteit van het bewijs, als gevolg van de verschillen in studiepopulatie en follow-up duur en de mogelijke vertekening van het relatieve effect door hogere studie-uitval in de controlegroep dan de interventiegroep, is het effect zeer onzeker. Beide middelen lieten ten opzichte van best ondersteunende zorg geen klinisch relevant effect zien op de kans op een ernstig ongunstig effect. Het aantal stakers als gevolg vanwege een ongunstig effect is mogelijk wel in het voordeel voor sotatercept vergeleken met selexipag. Sotatercept wordt daarom mogelijk beter verdragen door patiënten dan selexipag.

Het is op dit moment nog onbekend of sotatercept ook het gebruik van een prostacycline infuuspomp kan voorkomen of verminderen. Ditzelfde geldt ook voor het voorkomen van een longtransplantatie. Dit wordt wel bijgehouden in de open label extensie studie, SOTERIA, van sotatercept, maar daarin ontbreekt een placeboarm. Ook voor selexipag is onvoldoende bijgehouden of selexipag het gebruik van de prostacycline infuuspomp kon uitstellen. Er waren, in tegenstelling tot de SOTERIA studie wel veel patiënten die moesten staken in de GRIPHON en open-label extensiestudie, GRIPHON OLE, vanwege ziekteprogressie of een ongunstig effect.

Beide middelen zijn effectiever dan placebo. Er zijn een aantal uitkomsten waarbij er een duidelijk verschil tussen sotatercept en selexipag is in het voordeel van sotatercept. Door het vroegtijdig afbreken van twee sotatercept studies vanwege zeer gunstige effecten op tijd tot een gebeurtenis van klinische verslechtering in de ZENITH studie, zijn de gevonden effecten op de cruciale uitkomsten wellicht nog onderschat. Daarbij komt ook dat sotatercept een duidelijk andere werking heeft en in tegenstelling tot selexipag ook nog effectief is bovenop de behandeling met triple therapie.

4.1.5 *Passend onderzoekargumenten*

De HYPERION, PULSAR, STELLAR en ZENITH studies voor sotatercept en de GRIPHON en de TRACE studies voor selexipag hebben allen dezelfde gewenste studieopzet, omdat het allemaal placebogecontroleerde dubbelblinde RCTs zijn. Er was echter geen studie of netwerk meta-analyse waarin sotatercept direct vergeleken werd met selexipag. Het is de vraag of een direct vergelijkende studie haalbaar was geweest aangezien selexipag in een deel van de landen niet is vergoed en alleen voor de subgroep WHO FC II en III is geregistreerd. Ook is er discussie is in de beroepsgroep hoe effectief selexipag is. Daarom acht het Zorginstituut het niet meenemen van selexipag in de studie als acceptabel.

Vanwege het grote effect in de ZENITH studie op de tijd tot een gebeurtenis van klinische verslechtering is het niet te verwachten dat er nog nieuwe RCTs gaan komen voor deze patiëntpopulatie. Er zou hooguit nog meer bewijs beschikbaar kunnen komen in de open-label extensie studie, SOTERIA. Ook voor selexipag wordt er niet meer bewijs verwacht uit nieuwe RCTs, aangezien het middel al jaren beschikbaar is op de markt en de langere termijn open-label extensie studie, GRIPHON OLE ook al is afgerond. Het Zorginstituut is daarom van mening dat een beoordeling op basis van het huidige bewijs redelijk is. Het zorgt echter wel voor een grote onzekerheid over het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag en maakt het doen van een uitspraak over het verschil in effect ingewikkelder.

Geen van de studies van sotatercept en selexipag had een voldoende lange follow-up duur om een effect op algehele sterfte te meten. Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte en de relatief lange benodigde follow-up duur is het ook niet haalbaar en ethisch om patiënten gedurende vijf tot zeven jaar te behandelen met placebo. Het gebruik van een samengestelde uitkomstmaat in de RCT is daarom acceptabel. De gebruikte studieopzet leidt daarentegen wel tot problemen. In

alle studies moesten patiënten met een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering stoppen met de studie. Hierdoor was de uitval van patiënten in de placebogroep aanzienlijk groter dan in de interventiegroep. Deze uitvallers hebben een groter risico op ziekenhuisopname of sterfte. Hierdoor is sprake van een onderschatting van het relatieve effect op meerdere uitkomstmaten voor zowel sotatercept als selexipag. Het Zorginstituut is voor de ziekenhuisopname voor PAH voldoende overtuigd van het effect van beide middelen ondanks de problemen met de studieopzet, omdat het relatieve effect onder klinische relevantiegrens ligt.

Voor sotatercept is er gekozen om de totale patiëntpopulatie te verdelen over meerdere studies en daardoor verschilt de ernst van de ziekte en de tijd na diagnose tussen de verschillende studies. De studies afzonderlijk sluiten daarmee niet aan op de patiëntpopulatie die in Nederland behandeld zal worden met sotatercept. Echter de gepoolde analyse laat op meerdere uitkomsten een eenduidig beeld zien, vooral op ziekenhuisopname voor PAH, kwaliteit van leven en de ongunstige effecten. De verschillen op de overige uitkomsten zijn verklaarbaar door de ernst en de mate van verslechtering van de ziekte. Ook zijn de ZENITH studie en de HYPERION studie vroegtijdig stopgezet vanwege een groot effect in de ZENITH studie op de TTCW dat gedreven werd door het aantal ziekenhuisopnames voor PAH. Dit verklaart mede dat geen effect op sterfte wordt gezien in HYPERION. Het Zorginstituut ziet op dit moment geen reden dat sotatercept bij patiënten (HYPERION) met een kortere tijd na diagnose minder werkzaam zou zijn ook vanwege het consistente effect op de andere uitkomsten. De SOTERIA studie, de open-label extensiestudies van alle sotatercept RCTs loopt op dit moment nog en zal mogelijk meer vertrouwen kunnen gaan geven over de effectiviteit van sotatercept op de lange termijn.

Voor de naïeve indirecte vergelijking met selexipag zijn er problemen vanwege een verschil in studiepopulatie en follow-up duur tussen de studies. De patiënten uit de studie van sotatercept hebben waarschijnlijk ernstigere en meer gevorderde ziekte dan de patiënten uit de selexipag studie. Het verschil in patiëntpopulatie tussen de studies van sotatercept en selexipag is in het nadeel van selexipag. De follow-up duur daarentegen is in het nadeel van sotatercept, omdat alle studies van sotatercept een kortere follow-up duur hadden dan de GRIPHON studie. Het Zorginstituut neemt aan dat dit zich uitmiddelt.

4.1.6 *Overige argumenten*

PAH is een zeldzame ziekte die in Nederland alleen in een expertisecentrum behandeld wordt. Het is wenselijk dat sotatercept alleen wordt ingezet bij patiënten die met andere (behandelcombinaties) geen laag risico bereiken of behouden. Om deze reden is het wenselijk dat er gepast gebruik afspraken komen, waarin duidelijk wordt opgenomen wanneer patiënten in aanmerking komen voor behandeling met sotatercept en ook afspraken over wanneer er gestopt moet worden bij onvoldoende effect. Alleen op deze wijze kan gegarandeerd worden dat sotatercept in de Nederlandse praktijk gepast wordt ingezet. Dit is ook relevant vanwege de grote onzekerheid over de lange termijn effecten op de algehele sterfte en het stoppen van de ziekteprogressie. Er is een effect gevonden voor sotatercept op parameters (6MWD, WHO FC en NT-proBNP) die samen de risicoklasse bepalen. Bij een positief effect op de risicoklasse verwacht het Zorginstituut op basis van input van de beroepsgroep ook indirect een effect op het voorkomen van een prostacycline infuuspomp. Gezien het oorzakelijke interventie mechanisme vindt het Zorginstituut dat er in de Nederlandse praktijk onderzoek gedaan zou moeten worden in welke mate sotatercept het gebruik van een prostacycline infuuspomp door patiënten kan verminderen.

4.1.7 *Afweging relevante aspecten*

Ondanks de onzekerheid over het effect op de algehele sterfte komt het Zorginstituut met name op basis van het zeer grote klinisch relevante effect van sotatercept op het voorkomen van ziekenhuisopname voor PAH tot de conclusie dat sotatercept een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg en selexipag. Sotatercept is op dit moment het eerste middel dat de oorzaak van PAH aanpakt. Het is daarmee mogelijk ook het eerste geneesmiddel dat de ziekteprogressie kan vertragen of zelfs geheel kan stoppen. Het effect op het voorkomen van sterfte en de kwaliteit van leven is onzeker. De open-label extensiestudie zal hier in de toekomst meer duidelijkheid over geven. Het Zorginstituut vindt wel dat er gepast gebruik afspraken

moeten komen en dat in de praktijk nog onderzocht moet worden of sotatercept het gebruik van de prostacycline infuuspomp kan verminderen.

4.2 Eindconclusie

Sotatercept voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en WHO FC II, III of IV die ondanks hun huidige behandeling voor PAH geen laag risico op sterfte bereiken. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij volwassenen met PAH met WHO FC II of III die behandeld worden met duale therapie en een matig-laag of matig-hoog risico op sterfte en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben, heeft het geneesmiddel daarnaast ook een meerwaarde ten opzichte van selexipag.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Pulmonale hypertensie (PH) is een zeldzame, complexe aandoening die vraagt om een specialistische, multidisciplinaire behandeling. Verschillende oorzaken kunnen ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van PH. Het doel van de behandeling is verbetering van de kwaliteit van leven, remming van de ziekteprogressie en het voorkómen van een longtransplantatie. Endotheline-antagonisten, fosfodi-esterase-5-remmers, prostacycline-analogen, en de guanylaatcyclasestimulator riociguat worden vooral ingezet bij pulmonale arteriële hypertensie (PAH; klinische classificatie PH groep 1), en (offlabel) bij chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH, groep 4). Bij de keuze van het geneesmiddel spelen naast de ernst van de ziekte ook individuele patiëntgerichte factoren een rol. Combineren van middelen is meestal zinvol.

5.2 Nieuw advies

Pulmonale hypertensie (PH) is een zeldzame, complexe aandoening die vraagt om een specialistische, multidisciplinaire behandeling. Verschillende oorzaken kunnen ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van PH. Het doel van de behandeling is verbetering van de kwaliteit van leven, remming van de ziekteprogressie en het voorkómen van een longtransplantatie. Endotheline-antagonisten, fosfodi-esterase-5-remmers, prostacycline-analogen, en de guanylaatcyclasestimulator riociguat worden vooral ingezet bij pulmonale arteriële hypertensie (PAH; klinische classificatie PH groep 1), en (offlabel) bij chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH, groep 4). Bij de keuze van het geneesmiddel spelen naast de ernst van de ziekte ook individuele patiëntgerichte factoren een rol. Combineren van middelen is meestal zinvol. Sotatercept kan worden toegevoegd aan de behandeling bij volwassen patiënten met PAH (PH groep 1) en WHO FC II, III of IV die geen laag risico hebben bereikt ondanks (combinatie)behandeling met andere geneesmiddelen voor PAH.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in januari 2026 met de volgende zoektermen:

(Sotatercept OR selexipag) AND ("pulmonary arterial hypertension" OR PAH)

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
HYPERION McLaughlin, 2025 ²⁶ Open-label extensie (SOTERIA) Preston, 2025 ³⁴	Gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde, fase III studie Mediane FU: 13,2 maanden Sotatercept: 14,6 maanden Placebo: 11,5 maanden Roll-over open-label extensiestudie (SOTERIA) Geplande FU: max. 7 jaar Data cut-off 1 ^e interim-analyse: 8 november 2023	320 Sotatercept: 160 Placebo: 160	Patiënten ≥ 18 jaar met bevestigde symptomatische PAH, WHO FC klasse II of III, tijd vanaf diagnose van maximaal 1 jaar. Patiënten hadden een middelmatig of hoog risico op sterfte gedefinieerd als een REVEAL LITE 2 score ≥ 6 of een COMPERA score ≥ 2. Patiënten gebruikten een stabiele behandeling met hun huidige medicatie voor PAH (duale therapie of triple therapie met ERA, PDE-5 remmers, riociguat, prostacycline analogen en/of selexipag) voor minstens 90 dagen voor screening. Patiënten mochten geen portopulmonale hypertensie, HIV-gerelateerde pulmonale hypertensie, een pulmonale veno-occlusieve ziekte of pulmonale hemangiomatosis hebben. Ook mochten patiënten geen LVEF < 50% hebben.	Sotatercept (subcutaan): 0,7 mg/kg lichaamsgewicht één maal per 3 weken Placebo	Primair: Tijd tot eerste gebeurtenis van klinische verslechtering van de ziekte (TTCW, samengestelde uitkomstmaat van sterfte ongeacht oorzaak, ongeplande ziekenhuisopname voor PAH, atriale septostomie, longtransplantatie of achteruitgang van inspanningscapaciteit [gemeten met 6MWD in combinatie met een van de volgende criteria: achteruitgang in WHO FC, toegenomen klachten van rechterhartfalen, toevoegen van nieuwe achtergrondtherapie of switchen van oraal/inhalatie prostacycline naar parenteraal] Secundair: sterfte ongeacht oorzaak, kwaliteit van leven (PAH SYMPACT) en veiligheid	Studie voortijdig gestopt vanwege groot effect op TTCW in ZENITH studie waardoor het niet langer ethisch werd geacht om patiënten een effectieve behandeling te onthouden. Alle patiënten konden na het voortijdig stopzetten van de HYPERION studie deelnemen aan de SOTERIA studie waarin alle patiënten sotatercept kregen. Patiënten met een gebeurtenis van klinische verslechtering van de ziekte moesten stoppen met de studie en konden daarna deelnemen aan SOTERIA. Het aantal events voor een eerste interim-analyse was nog niet bereikt (61 events). Vooraf werd geschat dat er een follow-up duur van 44 maanden nodig was voor het bereiken van het aantal events voor de finale analyse (121 events).

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
PULSAR Humbert, 2021 ³⁹ Subgroep en aanvullende analyses Open-label extensie (SOTERIA) Preston, 2025 ³⁴	Gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde, fase II studie FU: 24 weken Roll-over open-label extensiestudie (SOTERIA) Geplande FU: max. 7 jaar Data cut-off 1 ^e interim-analyse: 8 november 2023	106 Sotatercept (0,7 mg/kg): 42 Sotatercept (0,3 mg/kg): 32 Placebo: 32	Patiënten ≥ 18 jaar met bevestigde symptomatische PAH en WHO FC II of III. Patiënten gebruikten een stabiele behandeling met hun huidige medicatie voor PAH (monotherapie, duale therapie of triple therapie met ERA, PDE-5 remmers, riociguat, prostacycline analogen en/of selexipag) voor minstens 90 dagen voor start van studie. Patiënten mochten geen portopulmonale hypertensie of een schistosomiasis- of HIV-gerelateerde pulmonale hypertensie hebben. Ook mochten patiënten geen LVEF < 45% hebben.	Sotatercept (subcutaan): 0,7 mg/kg lichaamsgewicht één maal per 3 weken Sotatercept (subcutaan): 0,3 mg/kg lichaamsgewicht één maal per 3 weken Placebo	Primair: Pulmonale vaatweerstand Secundair: Tijd tot eerste gebeurtenis van klinische verslechtering van de ziekte (TTCW, samengestelde uitkomstmaat van sterfte ongeacht oorzaak, ongeplande ziekenhuisopname voor PAH, op wachtlijst plaatsen voor long- of harttransplantatie atriale septostomie, start rescuemedicatie of functionele achteruitgang van ziekte [achteruitgang in WHO FC of verslechtering in 6MWD ≥ 15%]) en veiligheid	
STELLAR Hoeper, 2023 ²⁷ Subgroep en aanvullende analyses Open-label extensie (SOTERIA) Preston, 2025 ³⁴	Gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde, fase III studie FU: minimaal 24 weken Roll-over open-label extensiestudie (SOTERIA) Geplande FU: max. 7 jaar Data cut-off 1 ^e interim-analyse: 8 november 2023	323 Sotatercept: 163 Placebo: 160	Patiënten ≥ 18 jaar met bevestigde symptomatische PAH en WHO FC II of III. Patiënten gebruikten een stabiele behandeling met hun huidige medicatie voor PAH (monotherapie, duale therapie of triple therapie met ERA, PDE-5 remmers, riociguat, prostacycline analogen en/of selexipag) voor minstens 90 dagen voor start van studie. Patiënten mochten geen portopulmonale hypertensie, schistosomiasis- of HIV-gerelateerde pulmonale hypertensie of een veno-occlusieve ziekte hebben. Ook mochten patiënten geen LVEF < 45% hebben.	Sotatercept (subcutaan): 0,7 mg/kg lichaamsgewicht één maal per 3 weken Placebo	Primair: Inspanningscapaciteit (gemeten met 6MWD) Secundair: Tijd tot eerste gebeurtenis van klinische verslechtering van de ziekte (TTCW, samengestelde uitkomstmaat van sterfte ongeacht oorzaak, ongeplande ziekenhuisopname voor PAH, op wachtlijst plaatsen voor long- of harttransplantatie atriale septostomie, start rescuemedicatie of verhogen van prostacycline of functionele achteruitgang van ziekte [achteruitgang in WHO FC of verslechtering in 6MWD ≥ 15%]), sterfte ongeacht oorzaak, kwaliteit van leven (PAH-SYMPACT) en veiligheid.	

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
ZENITH Humbert, 2025 ²⁹ Open-label extensie (SOTERIA) Preston, 2025 ³⁴	Gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde, fase III studie Mediane FU: 8,9 maanden Sotatercept: 10,6 maanden Placebo: 7,1 maanden Roll-over open-label extensiestudie (SOTERIA) Geplande FU: max. 7 jaar Data cut-off 1 ^e interim-analyse: 8 november 2023	172 Sotatercept: 86 Placebo: 86	Patiënten van 18-75 jaar met symptomatische PAH, WHO FC III of IV en een REVEAL LITE 2 risicoscore ≥ 9 . Patiënten gebruikten een stabiele behandeling met hun huidige medicatie voor PAH (duale therapie of triple therapie met ERA, PDE-5 remmers, riociguat, prostacycline analogen en/of selexipag) voor minstens 30 dagen voor screening. Patiënten mochten geen portopulmonale hypertensie, HIV-gerelateerde pulmonale hypertensie, een pulmonale veno-occlusieve ziekte of pulmonale hemangiomatosis hebben. Ook mochten patiënten geen LVEF $< 45\%$ hebben.	Sotatercept (subcutaan): 0,7 mg/kg lichaamsgewicht één maal per 3 weken Placebo	Primair: Tijd tot eerste gebeurtenis van sterfte ongeacht oorzaak, longtransplantatie of hospitalisatie voor PAH (TTCW, samengestelde uitkomstmaat). Secundair: Sterfte ongeacht oorzaak, kwaliteit van leven (EQ-5D-5L) en veiligheid.	Studie werd voortijdig stopgezet vanwege een groot effect op TTCW na een eerste interim-analyse op advies van de " <i>data monitoring committee</i> ". Het geplande aantal events voor de finale analyse was 118 events (sterfte, longtransplantatie of ziekenhuisopname). Patiënten met een gebeurtenis van ziekenhuisopname voor PAH of longtransplantatie moesten stoppen met de studie. Patiënten met een ziekenhuisopname voor PAH konden daarna deelnemen aan SOTERIA.
GRIPHON Sitbon, 2015 ⁴⁰ Subgroep en aanvullende analyses Open-label extensie (GRIPHON OLE): Galiè, 2022 ³⁵ McLaughlin, 2025(2) ³⁶	Gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde, fase III studie Mediane FU: Selexipag: 70,7 weken Placebo: 63,7 weken Roll-over open-label extensiestudie (GRIPHON OLE) Mediane FU: 54 maanden Max. FU: ± 10 jaar	1156 Selexipag: 574 Placebo: 582	Patiënten van 18-75 jaar met een bevestigde diagnose van idiopathische of erfelijke PAH, PAH bij HIV, PAH bij bindweefselziekten, PAH door drugs, geneesmiddelen of giftige stoffen of PAH bij aangeboren hartafwijkingen. Patiënten konden deelnemen als zij nog geen eerdere behandeling kregen maar ook als zij drie maanden lang een stabiele dosis van hun huidige medicatie voor PAH (monotherapie of duale therapie met ERA of PDE-5 remmer) gebruikten. Patiënten die een prostacycline analogen gebruikten werden geëxcludeerd.	Selexipag (oraal): startdosering: 2 dd 200 μg Onderhoudsdosering: 2 dd 200 μg tot max. 1600 μg	Primair: Tijd tot eerste gebeurtenis van sterfte ongeacht oorzaak of PAH-gerelateerde complicatie (TTCW, samengestelde uitkomstmaat van sterfte ongeacht oorzaak, ziekenhuisopname voor PAH, starten met parenterale prostacycline of zuurstoftherapie, op wachtlijst plaatsen voor longtransplantatie of een daadwerkelijke longtransplantatie, atriale septostomie of ziekteprogressie [achteruitgang in WHO FC en verslechtering in 6MWD $\geq 15\%$ of noodzaak voor aanvullende therapie]). Secundair: Sterfte ongeacht oorzaak, ziekenhuisopname voor PAH en veiligheid	Patiënten met een niet-fatale complicatie gerelateerd aan PAH moesten stoppen met de studie en konden daarna deelnemen aan GRIPHON OLE. Patiënten die tijdens de GRIPHON studie gestart waren met een prostacycline konden niet deelnemen aan de open-label extensiestudie.

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
TRACE Howard, 2023 ²⁸ Subgroep en aanvullende analyses	Gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde, fase IV studie FU: 24 weken	108 Selexipag: 53 Placebo: 55	Patiënten van 18-75 jaar met een bevestigde diagnose van PAH (idiopathische of erfelijke PAH, PAH bij HIV, PAH bij bindweefselziekten, PAH door drugs, geneesmiddelen of giftige stoffen of PAH bij aangeboren hartafwijkingen) en WHO FC II of III. Patiënten gebruikten hun huidige medicatie voor PAH (monotherapie of duale therapie met ERA, PDE-5 remmers en/of riociguat) in een stabiele dosis voor minstens 30 dagen en dit was minstens 90 dagen voor randomisatie. Patiënten hadden geen verslechtering van PAH of ziekenhuisopname voor PAH 30 dagen voor de screening.	Selexipag (oraal): startdosering: 2 dd 200 µg Onderhoudsdosering: 2 dd 200 µg tot max. 1600 µg	Primair: Fysieke activiteit in dagelijks leven (gemeten met een accelerometer) Secundair: Kwaliteit van leven (PAH-SYMPACT) en veiligheid.	Dit was een exploratieve studie dat alleen was opgezet om een eventueel effect te kunnen meten op de fysieke activiteit van de patiënt in het dagelijks leven. Er werd dus ook geen sample size berekening gemaakt.
<u>Ter ondersteuning:</u> SPECTRA Waxman, 2024 ³⁸	Enkelarmige, multicenter, open-label, fase IIb studie FU: 24 weken	21	Patiënten ≥ 18 jaar met bevestigde PAH en WHO FC III. Patiënten gebruikten een stabiele behandeling met hun huidige medicatie voor PAH (duale therapie of triple therapie met ERA, PDE-5 remmers, riociguat, prostacycline analogen en/of selexipag) voor minstens 90 dagen voor start studie. Patiënten moesten een PVR ≥ 320 dynes.sec.cm-5 en een 6MWD tussen 100 en 550 m hebben. Patiënten mochten geen portopulmonale hypertensie of HIV-gerelateerde pulmonale hypertensie hebben. Ook mochten patiënten geen LVEF < 45% hebben.	Sotatercept (subcutaan): 0,7 mg/kg lichaamsgewicht één maal per 3 weken	Primair: Inspanningscapaciteit (gemeten met pVO2max) Secundair: Rechterkamerfunctie (cardiale MRI), inspanningscapaciteit (6MWD), WHO FC en veiligheid	Dit is een zeer kleine fase II studie met zeer weinig patiënten. Het is een enkelarmige studie. Daarom is deze studie alleen gebruikt als ondersteunend bewijs, omdat in deze studie gekeken is naar het effect van sotatercept op de rechterkamerfunctie (cardiale MRI) en op de inspanningscapaciteit gemeten met een cardiopulmonale inspanningstest (CPET).

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
<u>Ter ondersteuning:</u> Simonneau, 2012 ³⁷	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase II (proof-of-concept) studie FU: 17 weken	43 Selexipag: 33 Placebo: 10	Patiënten ≥ 18 jaar met een bevestigde diagnose van idiopathische of erfelijke PAH, PAH bij bindweefselziekten, PAH door eetlustremmers of PAH bij aangeboren hartafwijkingen. Patiënten gebruikten hun huidige medicatie voor PAH (monotherapie of duale therapie met ERA en/of PDE-5 remmers) in een stabiele dosis gedurende minstens 12 weken voor screening. Patiënten mochten geen klachten van rechterhartfalen of een WHO FC IV hebben. Ook mochten ze geen parenterale prostacycline gebruiken.	Selexipag (oraal): startdosering: 2 dd 200 µg Onderhoudsdosering: 2 dd 200 µg tot max. 800 µg	Primair: Pulmonale vaatweerstand. Secundair: Tijd tot eerste gebeurtenis van ziekteprogressie van PAH (sterfte ongeacht, transplantatie, ziekenhuisopname voor PAH of verergering PAH klachten [verslechtering in 6MWD ≥ 10% of noodzaak voor aanvullende therapie]) en veiligheid.	Dit is een zeer kleine fase II studie met zeer weinig patiënten die placebo gebruikten. Daarom is deze studie alleen gebruikt als ondersteunend bewijs in de overige overwegingen omdat dit de enige studie van selexipag is waarin de pulmonale vaatweerstand is bepaald.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Manasrah, 2025 ⁵⁴	Meta-analyse van gerandomiseerde studies van sotatercept bij PAH. Deze meta-analyse neemt de HYPERION studie niet mee. Deze netwerkanalyse is daarom niet meer up to date en wordt om die reden geëxcludeerd.
Shalabi, 2025 ⁵⁵	Meta-analyse van gerandomiseerde studies van sotatercept bij PAH. Deze meta-analyse neemt de HYPERION studie niet mee. Deze netwerkanalyse is daarom niet meer up to date en wordt om die reden geëxcludeerd.
Ershed, 2025 ⁵⁶	Meta-analyse van gerandomiseerde studies van sotatercept bij PAH. Deze meta-analyse neemt de HYPERION studie niet mee. Deze netwerkanalyse is daarom niet meer up to date en wordt om die reden geëxcludeerd.
Abdulelah, 2025 ⁵⁷	Meta-analyse van gerandomiseerde studies van sotatercept bij PAH. Deze meta-analyse neemt de HYPERION studie niet mee. Deze netwerkanalyse is daarom niet meer up to date en wordt om die reden geëxcludeerd.
Pitre, 2024 ⁵⁸	Netwerk meta-analyse waarin sotatercept is vergeleken met andere behandelingen voor PAH. Selexipag wordt in deze studie gepoold met andere orale prostacyclines die in Nederland niet worden gebruikt. Daarnaast is de meta-analyse op dit moment verouderd aangezien de HYPERION studie en de ZENITH studie niet zijn geïncludeerd. Ook is er geen aparte analyse uitgevoerd voor patiënten met WHO FC II of III die behandeld worden met duale therapie. Om al deze redenen is deze NMA geëxcludeerd.
Uddin, 2024 ⁵⁹	Meta-analyse van gerandomiseerde studies van sotatercept bij PAH. Deze meta-analyse neemt de HYPERION studie en de ZENITH studie niet mee. Deze netwerkanalyse is daarom niet meer up tot date en wordt om die reden geëxcludeerd.
Manzi, 2024 ⁶⁰	Netwerk meta-analyse waarin de orale prostacycline en prostacyclinereceptor analogen voor PAH met elkaar worden vergeleken. Aangezien er geen vergelijking wordt gemaakt met sotatercept is deze NMA geëxcludeerd.
Chin, 2021 (TRITON) ⁶¹	Voldoet niet aan PICO. Gerandomiseerde studie van selexipag bij nieuw-gediagnosticeerde patiënten met PAH. In deze studie werd triple combinatietherapie met ERA, PDE-5 remmer en selexipag vergeleken met duale combinatietherapie met alleen ERA of PDE-5 remmer. Aangezien dit patiënten zijn die nog geen eerdere behandeling hebben gehad, is deze studie geëxcludeerd.
Wang, 2018 ⁶²	Netwerk meta-analyse waarin alle geneesmiddelen voor PAH met elkaar worden vergeleken. Aangezien er geen vergelijking wordt gemaakt met sotatercept is deze NMA geëxcludeerd.
Jain, 2017 ⁶³	Netwerk meta-analyse waarin alle geneesmiddelen voor PAH met elkaar worden vergeleken. Aangezien er geen vergelijking wordt gemaakt met sotatercept is deze NMA geëxcludeerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ¹	2026	Samenvatting van de productkenmerken sotatercept
EMA ²	2024	European Public Assessment Report (EPAR) sotatercept
EMA ³	2026	European Public Assessment Report (EPAR) sotatercept - variation
EMA ⁵²	2025	Samenvatting van de productkenmerken selexipag
EMA ⁵³	2016	European Public Assessment Report (EPAR) selexipag
ESC/ERS ¹⁷	2022	2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
ESC/ERS ¹⁸	2024	Guideline Or Statement. 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension.
CHMP ²²	2010	Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension.
ZINL ⁶⁴	2016	GVS-rapport 16/14 Selexipag (Upravi®)

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	HYPERION ²⁶			PULSAR ³⁹		STELLAR ²⁷	
Behandelgroep	Sotatercept	Placebo	Sotatercept 0,3 mg/kg	Sotatercept 0,7 mg/kg	Placebo	Sotatercept	Placebo
Aantal patiënten	160	160	32	42	32	163	160
Vrouw, aantal (%)	120 (75,0%)	112 (70,0%)	29 (90,6%)	37 (88,1%)	26 (81,3%)	129 (79,1%)	127 (79,4%)
Leeftijd (jaar), gemiddelde (± SD)	57,3 ± 15,4	55 ± 17,3	49,1 ± 14,3	49,8 ± 15,1	45,6 ± 13,4	47,6 ± 14,1	48,3 ± 15,5
Tijd sinds diagnose, gemiddelde (± SD)	7,4 maanden ± 3,1	7,0 maanden ± 2,9	7,8 jaar ± 6,0	7,7 jaar ± 5,6	7,7 jaar ± 5,5	9,2 jaar ± 7,3	8,3 jaar ± 6,7
PAH subgroep, aantal (%)							
Idiopathische PAH	103 (64,4%)	87 (54,4%)	13 (40,6%)	29 (69,0%)	19 (59,3%)	83 (50,9%)	106 (66,2%)
Erfelijke PAH	11 (6,9%)	8 (5,0%)	5 (15,6%)	5 (11,9%)	7 (21,9%)	35 (21,5%)	24 (15,0%)
PAH bij bindweefselziekte	39 (24,4%)	58 (36,2%)	9 (28,1%)	6 (14,3%)	3 (9,4%)	29 (17,8%)	19 (11,9%)
PAH door geneesmiddelen, drugs of giftige stoffen	4 (2,5%)	4 (2,5%)	4 (12,5%)	2 (4,8%)	1 (3,1%)	7 (4,3%)	4 (2,5%)
PAH bij aangeboren hartafwijking	3 (1,9%)	3 (1,9%)	1 (3,1%)	0	2 (6,3%)	9 (5,5%)	7 (4,4%)
PAH bij HIV-infectie	0	0	0	0	0	0	0
WHO functionele klasse, aantal (%)							
I	0	0	0	0	0	0	0
II	36 (22,5%)	32 (20,0%)	15 (46,9%)	24 (57,1%)	17 (53,1%)	79 (48,5%)	78 (48,8%)
III	124 (77,5%)	128 (80,0%)	17 (53,1%)	18 (42,9%)	15 (46,9%)	84 (51,5%)	82 (51,2%)
IV	0	0	0	0	0	0	0
Achtergrondbehandeling voor PAH, aantal (%)							
Geen	0	0	0	0	0	0	0
Monotherapie	0	0	3 (9,4%)	4 (9,5%)	3 (9,4%)	9 (5,5%)	4 (2,5%)
Duale therapie	116 (72,5%)	115 (71,9%)	11 (34,4%)	14 (33,3%)	12 (37,5%)	56 (34,4%)	56 (35,0%)
Triple therapie	44 (27,5%)	45 (28,1%)	18 (56,3%)	24 (57,1%)	17 (53,1%)	98 (60,1%)	100 (62,5%)
Prostacycline infuuspomp	26 (16,2%)	27 (16,9%)	11 (34,4%)	18 (42,9%)	10 (31,3%)	65 (39,9%)	64 (40,0%)
BMI (kg/m2), gemiddelde (± SD)	27,9 ± 5,9	27,8 ± 6,2	26,1 ± 4,9	27,7 ± 6,6	27,3 ± 5,9	26,1 ± 5,7	26,6 ± 6,1

Variabele	HYPERION ²⁶			PULSAR ³⁹		STELLAR ²⁷	
6MWD (m), gemiddelde (± SD)	357,6 ± 90,9	352,3 ± 95,6	385,9 ± 88,7	397,6 ± 91,6	409,1 ± 63,9	397,6 ± 84,3	404,7 ± 80,6
NT-ProBNP (pg/ml), gemiddelde (± SD)	1123,5 ± 2394,7	788,1 ± 1003,1	998,5 ± 1267,1	870,5 ± 1608,7	870,2 ± 1213,3	1037,5 ± 2498,6	1207,8 ± 2694,4
Pulmonale vaatweerstand (dyne*sec*cm-5)	939,3 ± 385,7	893,3 ± 406,7	789,4 ± 287,2	755,9 ± 411,3	797,4 ± 322,6	781,3 ± 398,5	745,8 ± 313,5
Cardiac index (liters/min/m2)	-	-	2,7 ± 0,69	2,5 ± 0,47	2,5 ± 0,54	2,7 ± 0,6	2,7 ± 0,6
Pulmonale arteriële wedge druk (PAWP, mmHg), gemiddelde (± SD)	-	-	10,7 ± 3,1	10,0 ± 3,1	10,4 ± 3,0	9,7 ± 3,2	9,8 ± 3,1
Co-morbiditeiten, aantal (%)							
Coronaire hartziekte	21 (13,1%)	22 (13,8%)	-	-	-	5 (3,1%)	12 (7,5%)
Diabetes mellitus	35 (21,9%)	37 (23,1%)	-	-	-	10 (6,1%)	10 (6,3%)
Hypertensie	66 (41,2%)	72 (45,0%)	-	-	-	31 (19,0%)	29 (18,1%)
Obesitas	49 (30,6%)	52 (32,5%)	-	-	-	10 (6,1%)	15 (9,4%)
Pulmonale embolie	-	-	-	-	-	6 (3,5%)	8 (5,0%)
Geografische regio, aantal (%)							
Noord Amerika	21 (13,1%)	21 (13,1%)	-	-	-	49 (30,1%)	56 (35,0%)
Zuid Amerika	20 (12,5%)	19 (11,9%)	-	-	-	13 (8,0%)	15 (9,4%)
Europa	96 (60,0%)	98 (61,2%)	-	-	-	91 (55,8%)	77 (48,1%)
Azië-Pacific	23 (14,4%)	22 (13,8%)	-	-	-	10 (6,1%)	12 (7,5%)
West-Europa en Australië	-	-	-	-	-	-	-
Oost-Europa	-	-	-	-	-	-	-
Latijns-Amerika	-	-	-	-	-	-	-
Azië	-	-	-	-	-	-	-

Variable	ZENITH ²⁹		GRIPHON ⁴⁰		TRACE ²⁸	
Behandelgroep	Sotatercept	Placebo	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Aantal patiënten	86	86	574	582	53	55
Vrouw, aantal (%)	61 (70,9%)	71 (82,6%)	457 (79,6%)	466 (80,1%)	35 (66,0%)	42 (76,4%)
Leeftijd (jaar), gemiddelde (± SD)	55,3 ± 14,3	53,5 ± 14,3	48,2 ± 15,19	47,9 ± 15,55	49,0 ± 14,8	49,8 ± 13,6
Tijd sinds diagnose, gemiddelde (± SD)	7,2 jaar ± 5,6	8,2 jaar ± 6,7	2,3 jaar ± 3,49	2,5 jaar ± 3,75	Mediaan: 38,1 maanden (Min-max: 5,3-198,3)	Mediaan: 33,9 maanden (Min-max: 4,7-264,8)
PAH subgroep, aantal (%)						
Idiopathische PAH	42 (48,8%)	44 (51,2%)	312 (54,4%)	337 (57,9%)	40 (75,5%)	42 (76,4%)
Erfelijke PAH	11 (12,8%)	7 (8,1%)	13 (2,3%)	13 (2,2%)	Zie boven	Zie boven
PAH bij bindweefselziekte	22 (25,6%)	26 (30,2%)	167 (29,1%)	167 (28,7%)	8 (15,1%)	10 (18,2%)
PAH door geneesmiddelen, drugs of giftige stoffen	6 (7,0%)	5 (5,8%)	17 (3,0%)	10 (1,7%)	1 (1,9%)	1 (1,8%)
PAH bij aangeboren hartafwijking	5 (5,8%)	4 (4,7%)	60 (10,5%)	50 (8,6%)	4 (7,5%)	1 (1,8%)
PAH bij HIV-infectie	0	0	5 (0,9%)	5 (0,9%)	0	1 (1,8%)
WHO functionele klasse, aantal (%)						
I	0	0	4 (0,7%)	5 (0,9%)	0	0
II	0	0	274 (47,7%)	255 (43,8%)	33 (62,3%)	41 (74,5%)
III	66 (76,7%)	62 (72,1%)	293 (51,0%)	314 (54,0%)	20 (37,7%)	14 (25,5%)
IV	20 (23,3%)	24 (27,9%)	3 (0,5%)	8 (1,4%)	0	0
Achtergrondbehandeling voor PAH, aantal (%)						
Geen	0	0	112 (19,5%)	124 (21,3%)	0	0
Monotherapie	0	0	283 (49,3%)	261 (44,8%)	1 (1,9%)	1 (1,8%)
Duale therapie	21 (24,4%)	27 (31,4%)	179 (31,2%)	197 (33,8%)	52 (98,1%)	53 (96,4%)
Triple therapie	65 (75,6%)	59 (68,6%)	0	0	0	1 (1,8%)
Prostacycline infuuspomp	53 (61,6%)	49 (57,0%)	0	0	0	-
BMI (kg/m ²), gemiddelde (± SD)	25,2 ± 5,8	25,8 ± 5,9	-	-	27,7 ± 4,7	27,0 ± 6,1

Variabele	ZENITH ²⁹		GRIPHON ⁴⁰		TRACE ²⁸	
6MWD (m), gemiddelde (± SD)	270,3 ± 104,8	270,7 ± 99,9	358,5 ± 76,31	348,0 ± 83,23	453,1 ± 129,7	449,5 ± 98,9
NT-ProBNP (pg/ml), gemiddelde (± SD)	3603,1 ± 4101,2	2687,3 ± 2771,2	-	-	Mediaan: 207,0 (Min-max: 36-9811)	Mediaan: 162,0 (Min-max: 16-3871)
Pulmonale vaatweerstand (dyne*sec*cm-5)	883,2 ± 410,9	874,7 ± 344,2	-	-	-	-
Cardiac index (liters/min/m2)	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,8	-	-	-	-
Pulmonale arteriële wedge druk (PAWP, mmHg), gemiddelde (± SD)	10,0 ± 3,3	9,8 ± 3,1	-	-	-	-
Co-morbiditeiten, aantal (%)						
Coronaire hartziekte	-	-	-	-	-	-
Diabetes mellitus	-	-	-	-	-	-
Hypertensie	-	-	-	-	-	-
Obesitas	-	-	-	-	-	-
Pulmonale embolie	-	-	-	-	-	-
Geografische regio, aantal (%)						
Noord Amerika	36 (41,9%)	45 (52,3%)	95 (16,6%)	98 (16,8%)	-	-
Zuid Amerika	-	-	-	-	-	-
Europa	47 (54,7%)	40 (46,5%)	-	-	-	-
Azië-Pacific	3 (3,5%)	1 (1,2%)	-	-	-	-
West-Europa en Australië	-	-	161 (28.0%)	160 (27,5%)	-	-
Oost-Europa	-	-	149 (26,0%)	155 (26,6%)	-	-
Latijns-Amerika	-	-	54 (9,4%)	56 (9,6%)	-	-
Azië	-	-	115 (20,0%)	113 (19,4%)	-	-

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
GRIPHON	+	+	+	+	-	+	+
HYPERION	+	+	+	+	-	+	-
PULSAR	+	+	+	+	+	+	+
STELLAR	+	+	+	+	-	+	+
TRACE	+	+	+	+	+	+	+
ZENITH	+	+	+	+	-	+	-

In de GRIPHON, HYPERION, STELLAR en ZENITH studie is er sprake van attrition bias door missende data. In al deze studies moesten patiënten de studie staken als zij een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering hadden. Hierdoor is er een hogere selectieve uitval in de placebogroep dan in de interventiegroep die mogelijk van invloed kan zijn op het meten van de uitkomsten. In de STELLAR studie kregen alle patiënten 24 weken behandeling in de sotatercept groep en de controlegroep en pas na 24 weken moesten patiënten staken na een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering. In de ZENITH studie was de definitie van een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering anders dan in de andere drie studies, omdat bij deze studie pas een ziekenhuisopname voor PAH werd gezien als een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering. Daarnaast is er voor de HYPERION en de ZENITH studies ook sprake van bias (*other bias*), omdat beide studies vroegtijdig zijn stopgezet vanwege een groot effect op het aantal gebeurtenissen van klinische verslechtering na de eerste interim-analyse van de ZENITH studie.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking sotatercept versus best ondersteunende zorg bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en **WHO FC II, III of IV** die behandeld worden met duale (ERA + PDE-5 remmer/riociguat) of triple (ERA + PDE-5 remmer/riociguat + prostacycline infuuspomp) therapie en die geen laag risico bereikt hebben: GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Sotatercept	Best ondersteunende zorg	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Algehele sterfte (follow up: range 0.3 maanden tot 35 maanden; vastgesteld met: aantal sterfgevallen (klinische relevantiegrens: onbekend (standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
4	gerandomiseerde studies	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	ernstig ^d	niet gevonden	17/483 (3.5%)	26/438 (5.9%)	RR 0.63* (0.35 tot 1.14)	22 minder per 1.000 (van 39 minder tot 8 meer)	⊕○○○ Zeer laag ^{a,b,c,d}	CRUCIAAL
Ziekenhuisopname voor PAH (follow up: range 0.3 maanden tot 35 maanden; vastgesteld met: aantal patiënten met minstens een ziekenhuisopname voor PAH (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
3	gerandomiseerde studies	niet ernstig ^e	niet ernstig	ernstig ^{c,f}	niet ernstig	niet gevonden	11/409 (2.7%)	64/406 (15.8%)	RR 0.18* (0.10 tot 0.32)	129 minder per 1.000 (van 142 minder tot 107 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^{c,e,f}	CRUCIAAL
Escalatie van behandeling (longtransplantatie, op wachtlijst voor longtransplantatie of starten met prostacycline infuuspomp) - niet gemeten												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: PAH SYMPACT vragenlijst (klinische relevantiegrens: onbekend (standaard klinische relevantiegrens SMD 0,5 of SMD -0,5))												
2	gerandomiseerde studies	niet ernstig ^g	niet ernstig	ernstig ^h	ernstig ^k	niet gevonden	323	320	-	<u>Domein cardiopulmonale klachten</u> HYPERION + STELLAR MD 0,11 punten lager (0,18 lager tot 0,04 lager) HYPERION SMD 0,19 SD lager* (0,50 lager tot 0,13 hoger) <u>Domein fysieke impact</u> HYPERION + STELLAR MD 0,27 punten lager (0,47 lager tot 0,07 lager) HYPERION SMD 0,26 SD lager* (0,56 lager tot 0,05 hoger)	⊕⊕○○ Laag ^{g,h,k}	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Sotatercept	Best ondersteunende zorg	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
										<u>Domein cognitieve en emotionele impact</u> MD 0,03 punten hoger (0,10 lager tot 0,17 hoger) HYPERION SMD 0,13 SD hoger* (0,17 lager tot 0,43 hoger)		
Ernstige ongunstige effecten (follow up: range 0.3 maanden tot 35 maanden; vastgesteld met: aantal patiënten met minstens een ernstig ongunstig effect (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
4	gerandomiseerde studies	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig ⁱ	ernstig ^d	niet gevonden	120/483 (24.8%)	139/438 (31.7%)	RR 0.82* (0.67 tot 1.00)	57 minder per 1.000 (van 105 minder tot 0 minder)	⊕⊕○○ Laag ^{a,d,i}	CRUCIAAL
Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: range 0.3 maanden tot 35 maanden; vastgesteld met: aantal patiënten dat de behandeling staakt vanwege een ongunstig effect (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
4	gerandomiseerde studies	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig ⁱ	zeer ernstig ⁱ	niet gevonden	13/483 (2.7%)	15/438 (3.4%)	RR 0.73* (0.35 tot 1.53)	9 minder per 1.000 (van 22 minder tot 18 meer)	⊕○○○ Zeer laag ^{a,i,j}	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Gemiddeld verschil; SMD: Gestandaardiseerd gemiddeld verschil RR: Relatief risico; PAH: Pulmonale arteriële hypertensie. *Berekend door het Zorginstituut met behulp van Review Manager 5 (RevMan 5)⁴¹.

Uitleg

- a. Er is sprake van bias door ontbrekende gegevens in de HYPERION en de ZENITH studie. Patiënten moesten in deze studies stoppen met de studie na een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering. In deze studies is er daardoor een grotere uitval van patiënten in de placebogroep dan in de sotatercept groep. Dit zorgde ook voor een verschil in follow-up duur tussen de behandelarmen in de studie. Door de hogere uitval in de placebogroep is het gevonden effect in de HYPERION studie en de ZENITH studie mogelijk vertekend in het nadeel van sotatercept. Daarnaast zijn beide studies vroegtijdig stopgezet voordat het geplande aantal events was gehaald. Om die redenen is er sprake van een risico op bias.
- b. De follow-up duur van de RCTs is korter dan de vereiste follow-up duur van minstens 5 jaar voor de algehele sterfte. Hierdoor is er onzekerheid over het effect van sotatercept vergeleken met best ondersteunende zorg op de algehele sterfte op de lange termijn. En daarom is er sprake van indirect bewijs.
- c. Er zijn verschillen in de studiepopulaties van de afzonderlijke studies van sotatercept. Zo verschillen de studies in tijd tot diagnose, ernst van de ziekte en stadium van de ziekte. Ook is er een verschil in achtergrondbehandeling waarbij in de HYPERION studie het merendeel van de patiënten wordt behandeld met duale achtergrondtherapie en het merendeel van de patiënten in de ZENITH studie werden behandeld met triple therapie met een prostacycline infuuspomp. Er lijkt in de subgroepanalyses geen aanleiding te zijn dat het effect van sotatercept statistisch significant anders is tussen de verschillende subgroepen. Daarnaast geeft een gepoolde analyse van deze resultaten meer vertrouwen dat de patiëntpopulatie aansluit op de patiëntpopulatie die in Nederland behandeld zou worden met dit middel. Om deze reden is er hiervoor niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- d. Het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden effect doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens van 0,75. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.
- e. Er is sprake van bias door ontbrekende gegevens in de HYPERION studie. Patiënten in de HYPERION studie moesten stoppen met de studie na een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering. Voor de ZENITH studie was deze gebeurtenis een ziekenhuisopname en is het niet van invloed op deze uitkomst. In de HYPERION studie staakten patiënten al bij een verslechtering van de inspanningstest (6MWD), een verslechtering in WHO FC of het toevoegen van een aanvullende behandeling. Hierdoor is de uitval van patiënten in de placebogroep groter dan in de sotatercept groep en is er sprake van een vertekening van het effect in het nadeel van sotatercept. Echter aangezien het effect op ziekenhuisopname dusdanig groot is en het alleen mogelijk nog groter zou kunnen zijn, is hier niet voor afgewaardeerd.
- f. De follow-up duur van de STELLAR studie is korter dan de vereiste follow-up duur van minstens één jaar. Hierdoor is er sprake van indirect bewijs.
- g. Voor deze uitkomstmaat is er geen sprake van risico op bias door ontbrekende gegevens in de HYPERION studie. Deze uitkomstmaat werd gemeten na 24 weken behandeling (6 maanden). Er was in deze periode geen groot verschil in de uitval tussen patiënten in de sotatercept groep en de placebogroep om die reden is er voor deze uitkomstmaat niet afgewaardeerd voor risico op bias.

h. In de HYPERION studie en de STELLAR studie werden geen patiënten meegenomen met WHO FC IV, terwijl deze patiëntenpopulatie wel onderdeel is van de PICO. Patiënten met een WHO FC IV hebben een ernstigere ziekte en een lagere kwaliteit van leven daarom zijn de resultaten uit de HYPERION en de STELLAR studie minder representatief voor deze patiëntengroep. Er is daarom sprake van indirect bewijs.

i. De follow-up duur van de PULSAR, STELLAR en ZENITH studie is korter dan de vereiste follow-up duur van één jaar voor de ongunstige effecten. Er is daarom sprake van indirect bewijs. Aangezien de kortere follow-up duur leidt tot minder events en er al is afgewaardeerd voor de onnauwkeurigheid van het effect, is er hier niet ook nog afgewaardeerd voor de korte follow-up duur.

j. Het aantal events was erg laag en hierdoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. Een aantal events meer of minder in een behandelgroep, verandert het relatief risico aanzienlijk. Ook doorkruist het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden effect tweezijdig de klinische relevantiegrenzen. Het gevonden effect is daardoor zeer onnauwkeurig.

k. Het betrouwbaarheidsinterval van de SMD van de HYPERION studie doorkruist voor twee domeinen eenzijdig de klinische relevantiegrens van 0,5. Vanwege het ontbreken van een standaarddeviatie van de baselinewaarde is het niet mogelijk om een SMD voor de STELLAR studie te berekenen. Vanwege al deze redenen is er sprake van onnauwkeurigheid van het gevonden effect.

Indirecte vergelijking sotatercept versus selexipag bij volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en **WHO FC II of III** die behandeld worden met duale (ERA + PDE-5 remmer/riociguat) therapie en een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico en stabiele of een langzame achteruitgang van de ziekte: GRADE evidence profiel. Voor alle uitkomsten is eerst het effect van respectievelijk sotatercept en selexipag ten opzichte van best ondersteunende zorg met GRADE beoordeeld, waarna ook de naïeve indirecte vergelijking tussen sotatercept en selexipag met GRADE is beoordeeld.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Sotatercept of selexipag	Best ondersteunende zorg	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Sotatercept versus best ondersteunende zorg: Algehele sterfte (follow up: range 0,3 maanden tot 35 maanden; vastgesteld met: aantal sterfgevallen (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
3	gerandomiseerde studies	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^{b,c}	zeer ernstig ^d	niet gevonden	10/397 (2,5%)	13/352 (3,7%)	RR 0,72* (0,32 tot 1,61)	10 minder per 1.000 (van 25 minder tot 23 meer)	⊕○○○ Zeer laag ^{a,b,c,d}	CRUCIAAL
Selexipag versus best ondersteunende zorg: Algehele sterfte (follow up: range 63,7 weken tot 70,4 weken; vastgesteld met: aantal sterfgevallen (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
1	gerandomiseerde studie	ernstig ^e	niet ernstig	ernstig ^{f,g}	ernstig ^h	niet gevonden	100/582 (17,2%)	105/574 (18,3%)	RR 0,94* (0,73 tot 1,20)	11 minder per 1.000 (van 49 minder tot 37 meer)	⊕○○○ Zeer laag ^{e,f,g,h}	CRUCIAAL
Sotatercept versus selexipag: Algehele sterfte (vastgesteld met: aantal sterfgevallen (klinische relevantiegrens: onbekend, standaardgrens RR 0,75 en RR 1,25))												
1	Naïeve indirecte vergelijking van 4 gerandomiseerde studies	ernstig ⁱ	niet ernstig	zeer ernstig ^{j,k}	ernstig ^l	niet gevonden	Het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag is niet bekend.				⊕○○○ Zeer laag ^{i,j,k,l}	CRUCIAAL
Sotatercept versus best ondersteunende zorg: Ziekenhuisopname voor PAH (follow up: range 0,3 maanden tot 35 maanden; vastgesteld met: aantal patiënten met minstens één ziekenhuisopname voor PAH (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
2	gerandomiseerde studies	niet ernstig ^m	niet ernstig	ernstig ⁿ	niet ernstig	niet gevonden	3/323 (0,9%)	21/320 (6,6%)	RR 0,16* (0,05 tot 0,49)	55 minder per 1.000 (van 62 minder tot 33 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^{m,n}	CRUCIAAL
Selexipag versus best ondersteunende zorg: Ziekenhuisopname voor PAH (follow up: range 63,7 weken tot 70,7 weken; vastgesteld met: aantal patiënten met minstens één ziekenhuisopname voor PAH (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
1	gerandomiseerde studie	niet ernstig ^o	niet ernstig	ernstig ^f	ernstig ^h	niet gevonden	86/582 (14,8%)	123/574 (21,4%)	RR 0,69* (0,54 tot 0,89)	66 minder per 1.000 (van 99 minder tot 24 minder)	⊕⊕○○ Laag ^{f,h,o}	CRUCIAAL
Sotatercept versus selexipag: Ziekenhuisopname voor PAH (vastgesteld met: aantal patiënten met minstens een ziekenhuisopname voor PAH (klinisch relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
1	Naïeve indirecte vergelijking van 3 gerandomiseerde studies	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{j,k}	niet ernstig ^p	niet gevonden	Het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag is niet bekend.				⊕⊕○○ Laag ^{j,k,p}	CRUCIAAL
Sotatercept versus best ondersteunende zorg: Escalatie van de behandeling (Starten met een prostacycline infuuspomp) - niet gemeten												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Sotatercept of selexipag	Best ondersteunende zorg	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Selexipag versus best ondersteunende zorg: Escalatie van de behandeling (Starten met een prostacycline infuuspomp) - niet gemeten												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL
Sotatercept versus selexipag: Escalatie van de behandeling (Starten met een prostacycline infuuspomp) - niet gemeten												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL
Sotatercept versus best ondersteunende zorg: Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: PAH SYMPACT vragenlijst (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens SMD 0,5 en SMD 0,5))												
2	gerandomiseerde studies	niet ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^r	niet gevonden	323	320	-	<u>Domein cardiopulmonale klachten</u> HYPERION + STELLAR MD 0,11 punten lager (0,18 lager tot 0,04 lager) HYPERION SMD 0,19 SD lager* (0,50 lager tot 0,13 hoger) <u>Domein fysieke impact</u> HYPERION + STELLAR MD 0,27 punten lager (0,47 lager tot 0,07 lager) HYPERION SMD 0,26 SD lager* (0,56 lager tot 0,05 hoger) <u>Domein cognitieve en emotionele impact</u> MD 0,03 punten hoger (0,10 lager tot 0,17 hoger) HYPERION SMD 0,13 SD hoger* (0,17 lager tot 0,43 hoger)	⊕⊕○○ Laag ^{n,q,r}	CRUCIAAL
Selexipag versus best ondersteunende zorg: Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: PAH SYMPACT vragenlijst (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens SMD -0,5 en SMD 0,5))												
1	gerandomiseerde studies	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	53	55	-	<u>Domein cardiopulmonale klachten</u> MD 0,04 punten hoger (0,09 lager tot 0,18 hoger) SMD 0,10 SD hoger* (0,30 lager tot 0,50 hoger)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Sotatercept of selexipag	Best ondersteunende zorg	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
										<u>Domein cardiovasculaire klachten</u> MD 0,04 punten hoger (0,08 lager tot 0,16 hoger) SMD 0,09 SD hoger* (0,31 lager tot 0,49 hoger) <u>Domein fysieke impact</u> MD 0,03 punten hoger (0,20 lager tot 0,26 hoger) SMD 0,04 SD lager* (0,38 lager tot 0,45 hoger) <u>Domein cognitieve en emotionele impact</u> MD 0,04 punten hoger (0,19 lager tot 0,27 hoger) SMD 0,06 SD hoger* (0,36 lager tot 0,47 hoger)		
Sotatercept versus selexipag: Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: PAH SYMPACT vragenlijst (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens SMD -0,5 en SMD 0,5))												
1	Naïeve indirecte vergelijking van 3 gerandomiseerde studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^s	niet ernstig ^t	niet gevonden	Het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag is onbekend				⊕⊕○○ Laag ^{s,t,z}	CRUCIAAL
Sotatercept versus best ondersteunende zorg: Ernstige ongunstige effecten (follow up: range 0,3 maanden tot 35 maanden; vastgesteld met: aantal patiënten met minstens één ernstig ongunstig effect (klinisch relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
3	gerandomiseerde studies	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^{b,u}	ernstig ^h	niet gevonden	74/397 (18,6%)	84/352 (23,9%)	RR 0,81* (0,61 tot 1,07)	45 minder per 1.000 (van 93 minder tot 17 meer)	⊕○○○ Zeer laag ^{a,b,h,u}	CRUCIAAL
Selexipag versus best ondersteunende zorg: Ernstige ongunstige effecten (follow up: range 24 weken tot 70,1 weken; vastgesteld met: aantal patiënten met minstens één ernstig ongunstig effect (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
2	gerandomiseerde studies	ernstig ^v	niet ernstig	ernstig ^{f,w}	niet ernstig	niet gevonden	255/628 (40,6%)	278/632 (44,0%)	RR 0,92* (0,81 tot 1,04)	35 minder per 1.000 (van 84 minder tot 18 meer)	⊕⊕○○ Laag ^{f,v,w}	CRUCIAAL
Sotatercept versus selexipag: Ernstige ongunstige effecten (vastgesteld met: aantal patiënten met minstens één ernstig ongunstig effect (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
1	Naïeve indirecte vergelijking van 5 gerandomiseerde studies	ernstig ⁱ	niet ernstig	zeer ernstig ^{j,k}	niet ernstig ^x	niet gevonden	Het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag is niet bekend				⊕○○○ Zeer laag ^{i,j,k,x}	CRUCIAAL

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Sotatercept of selexipag	Best ondersteunende zorg	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Sotatercept versus best ondersteunende zorg: Stakers als gevolg van ongunstig effecten (follow up: range 0,3 maanden tot 35 maanden; vastgesteld met: aantal patiënten dat staakte vanwege een ongunstig effect (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
3	gerandomiseerde studies	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^{b,u}	zeer ernstig ^d	niet gevonden	13/397 (3,3%)	11/352 (3,1%)	RR 0,96* (0,43 tot 2,15)	1 minder per 1.000 (van 18 minder tot 36 meer)	⊕○○○ Zeer laag ^{a,b,d,u}	CRUCIAAL
Selexipag versus best ondersteunende zorg: Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: range 24 weken tot 70,4 weken; vastgesteld met: aantal patiënten dat staakte vanwege een ongunstig effect (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
2	gerandomiseerde studies	ernstig ^v	niet ernstig	ernstig ^{f,w}	niet ernstig	niet gevonden	90/628 (14,3%)	42/632 (6,6%)	RR 2.15* (1,52 tot 3,05)	76 meer per 1.000 (van 35 meer tot 136 meer)	⊕⊕○○ Laag ^{f,v,w}	CRUCIAAL
Sotatercept versus selexipag: Stakers als gevolg van ongunstige effecten (vastgesteld met: aantal patiënten dat staakte vanwege een ongunstig effect (klinische relevantiegrens: onbekend, standaard klinische relevantiegrens RR 0,75 en RR 1,25))												
1	Naïeve indirecte vergelijking van 5 gerandomiseerde studies	ernstig ⁱ	niet ernstig	zeer ernstig ^{j,k}	ernstig ^v	niet gevonden	Het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag is niet bekend.				⊕○○○ Zeer laag ^{i,j,k,y}	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MD: Gemiddeld verschil; SMD: Gestandaardiseerd gemiddeld verschil RR: Relatief risico; PAH: Pulmonale arteriële hypertensie. *Berekend door het Zorginstituut met behulp van Review Manager 5 (RevMan 5)⁴¹.

Uitleg

- a. Er is sprake van bias door ontbrekende gegevens in de HYPERION studie. In de HYPERION studie moesten patiënten de studie stoppen na een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering. In de HYPERION studie is er daardoor een grotere uitval van patiënten in de placebogroep dan in de sotatercept groep. Dit zorgde ook voor een verschil in follow-up duur tussen de behandelarmen in de studie. Door de hogere uitval in de placebogroep is het gevonden effect in de HYPERION studie mogelijk vertekend in het nadeel van sotatercept. Daarnaast is de HYPERION studie ook vroegtijdig stopgezet voordat het geplande aantal events was gehaald. Om deze redenen is er sprake van een risico op bias.
- b. Aan de HYPERION, PULSAR en STELLAR namen ook patiënten deel die triple therapie gebruikten en mogelijk ook patiënten die duale therapie gebruiken maar ook een snelle achteruitgang van de ziekte hebben. Deze patiënten hebben een ernstigere en meer gevorderde ziekte dan patiënten uit de PICO en hebben ook een hogere kans op sterfte en ernstige ongunstige effecten. Hierdoor is de studiepopulatie uit deze studies niet geheel representatief voor de patiënten uit de PICO en is er dus sprake van indirect bewijs.
- c. De follow-up duur van alle drie de studies is korter dan de vereiste minimale follow-up duur van 5 jaar. Hierdoor is er onzekerheid over het effect op de lange termijn. Om deze reden is er sprake van indirect bewijs. Aangezien een kortere follow-up duur leidt tot minder events en er al is afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid, is er hier niet nogmaals afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- d. Het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden effect doorkruist beide klinische relevantiegrenzen. Ook is het aantal events erg laag en hierdoor wordt de optimal information size (OIS) niet bereikt. Een aantal events meer of minder in een behandelgroep, verandert het relatief risico aanzienlijk. Het gevonden effect is daardoor zeer onnauwkeurig.
- e. In de GRIPHON studie is er sprake van bias door ontbrekende gegevens. In de GRIPHON studie moesten patiënten de studie stoppen na een gebeurtenis van klinische verslechtering. Patiënten mochten daarna wel deelnemen aan de open-label extensiestudie. Er waren meer patiënten in de placebogroep die moesten stoppen vanwege een gebeurtenis van klinische verslechtering en er waren ook meer patiënten in de placebogroep die deelnamen aan de open-label extensiestudie en selexipag kregen. In de studie werd wel bijgehouden wat de sterfte was van de totale patiëntpopulatie tot einde studie ongeacht of de patiënt deelnamen aan de open-label extensiestudie. Zowel de grotere uitval van patiënten in de placebogroep als het ongewenste gebruik van selexipag in de controlegroep kunnen het effect op deze uitkomst vertekenen in het nadeel van selexipag. Ook is er door de selectieve uitval sprake van een verschil in follow-up duur tussen de behandelarmen. Om al deze redenen is er sprake van risico of bias.
- f. In de GRIPHON studie konden ook patiënten met WHO FC I, patiënten die nog niet eerder behandeld waren en patiënten behandeld werden met monotherapie deelnemen aan de studie. Deze patiënten hebben een minder ernstige of minder vergevorderde ziekte en daarmee vaak een lager risico op sterfte, ziekenhuisopname voor PAH, kwaliteit van leven en ernstige ongunstige effecten dan de patiënten in patiëntpopulatie uit de PICO. Ook is er mogelijk sprake van onderbehandeling volgens de richtlijn die gebruikt wordt in Nederland waar alle patiënten eerst behandeld worden met duale therapie voordat zij selexipag krijgen. Daarmee zijn de patiënten uit de studiepopulatie uit de GRIPHON studie niet geheel representatief voor de patiënten uit de PICO en is er sprake van indirect bewijs.

g. De follow-up duur van de GRIPHON studie was korter dan de minimaal vereiste follow-up duur van vijf jaar voor deze uitkomstmaat. Hierdoor is er onzekerheid over het effect op de lange termijn. Om deze reden is er sprake van indirect bewijs. Aangezien een kortere follow-up duur leidt tot minder events en er al is afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid, is er hier niet nogmaals afgewaardeerd voor indirect bewijs.

h. Het betrouwbaarheidsinterval van het effect doorkruist eenzijdig de klinische relevantiegrens van 0,75. Het gevonden effect is daardoor onnauwkeurig.

i. In de HYPERION studie en de GRIPHON studie is er sprake van bias door ontbrekende gegevens. Patiënten moesten in beide studies stoppen als ze een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering hadden. Hierdoor is er een grotere selectieve uitval van patiënten in de placebogroep vergeleken met de interventiegroep wat ook van invloed kan zijn op het gevonden effect aangezien patiënten met een niet-fatale gebeurtenis van klinische gebeurtenis ook een grotere kans op een ernstig ongunstig effect hebben. Daarbij ontstaat er ook een verschil in de follow-up duur tussen de behandelarmen. Daarom is er sprake van risico op bias.

j. Er zijn verschillen in de patiëntpopulaties tussen de studies van sotatercept en de studie van selexipag. Aan de studies van sotatercept namen ook patiënten deel die behandeld werden met triple therapie en een prostacycline infuuspomp. Patiënten in de GRIPHON studie zaten veelal in het begin van de ziekte en er namen in deze studie ook patiënten deel met WHO FC I en die nog niet eerder behandeld waren voor PAH. Hierdoor is er mogelijk een verschil in ernst van de ziekte tussen patiënten in de sotatercept en de selexipag studies die van invloed kunnen zijn op het indirecte effect tussen beide middelen in het nadeel van selexipag. Vanwege het verschil in de patiëntpopulaties is er onzekerheid over de indirecte vergelijking tussen beide middelen en is er sprake van indirect bewijs.

k. Er zijn verschillen in de follow-up duur tussen de studies van sotatercept en selexipag. De GRIPHON studie heeft een langere follow-up duur dan de drie studies van sotatercept. Hierdoor kan het indirect effect mogelijk vertekend zijn in het nadeel van sotatercept en is er sprake van indirect bewijs.

l. Het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag is niet bekend. De puntschatter van het verschil in effect tussen sotatercept en best ondersteunende zorg ligt onder de klinische relevantiegrens van 0,75, terwijl de puntschatter van het verschil in effect tussen selexipag en best ondersteunende zorg juist boven de klinische relevantiegrens van 0,75 ligt. De betrouwbaarheidsintervallen overlappen wel. Vanwege het mogelijke verschil in effect ten opzichte van best ondersteunende zorg tussen beide middelen is er sprake van onnauwkeurigheid.

m. In de HYPERION studie is er sprake van bias door ontbrekende gegevens. In de HYPERION studie moesten patiënten de studie stoppen na een gebeurtenis van klinische verslechtering. Er waren meer patiënten in de placebogroep die moesten stoppen vanwege een gebeurtenis van klinische verslechtering dan in de sotatercept groep. Hierdoor is er sprake van een vertekening van het effect in het nadeel van sotatercept. Echter aangezien het effect op ziekenhuisopname dusdanig groot is en het alleen mogelijk nog groter zou kunnen zijn, is hier niet voor afgewaardeerd.

n. Aan de HYPERION en STELLAR namen ook patiënten deel met een ernstigere ziekte die triple therapie gebruikten en mogelijk ook patiënten die duale therapie hebben maar ook een snelle achteruitgang van de ziekte. Hiermee sluit de patiëntpopulatie uit deze studies niet geheel aan op de patiëntpopulatie uit de PICO. Patiënten met een ernstigere ziekte hebben vaak een hogere kans op ziekenhuisopname en een lagere kwaliteit van leven. Hierdoor is deze groep niet geheel representatief voor de patiëntenpopulatie uit de PICO en is er dus sprake van indirect bewijs.

o. Er is sprake van bias door ontbrekende gegevens in de GRIPHON studie. In de GRIPHON studie moesten patiënten de studie stoppen na een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering. Er waren meer patiënten in de placebogroep die moesten stoppen vanwege een gebeurtenis van klinische verslechtering. Hierdoor is er sprake van een vertekening van het effect in het nadeel van sotatercept. Echter aangezien de puntschatter van het effect op ziekenhuisopname al onder de klinische relevantiegrens ligt en het mogelijk nog groter en minder imprecies zou kunnen zijn, is hier niet voor afgewaardeerd.

p. Het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag is onbekend. De puntschatters van zowel sotatercept als selexipag vergeleken met best ondersteunende zorg liggen onder de klinische relevantiegrens van 0,75. Beiden middelen zorgen mogelijk voor een klinische relevante verlaging van de kans op een ziekenhuisopname. Bij sotatercept wijst de puntschatter zelfs op een groot effect waarbij ook het betrouwbaarheidsinterval lager is dan RR van 0,5. Het effect van selexipag is minder precies en ook het effect is duidelijk minder groot dan dat van sotatercept. Ook de betrouwbaarheidsintervallen overlappen geheel niet. Om die reden is er niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

q. Voor deze uitkomstmaat is er geen sprake van bias door ontbrekende gegevens voor de HYPERION studie. Deze uitkomstmaat werd gemeten na 24 weken behandeling (6 maanden). Er was in deze periode geen groot verschil in de uitval tussen patiënten in de sotatercept groep en de placebogroep om die reden is er voor deze uitkomstmaat niet afgewaardeerd voor risico op bias.

r. Het betrouwbaarheidsinterval van de SMD van de HYPERION studie doorkruist voor twee domeinen eenzijdig de klinische relevantiegrens van 0,5. Vanwege het ontbreken van een standaarddeviatie van de baselinewaarde is het niet mogelijk om een SMD voor de STELLAR studie te berekenen. Vanwege al deze redenen is er sprake van onnauwkeurigheid van het gevonden effect.

s. Er zijn verschillen in de patiëntpopulaties tussen de studies van sotatercept en de studie van selexipag. In de STELLAR en HYPERION studie namen ook patiënten deel die behandeld werden met triple therapie en dus een ernstigere ziekte hadden. De patiëntpopulatie uit de TRACE studie sloot wel aan op de PICO. Het verschil in patiëntpopulatie heeft mogelijk een effect op deze uitkomstmaat en daarmee ook op de indirecte vergelijking tussen beide middelen. Er is daarom sprake van indirect bewijs.

t. Het relatieve effect tussen selexipag en sotatercept is niet bekend. Zowel sotatercept als selexipag hebben vergeleken met best ondersteunende zorg geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. De betrouwbaarheidsintervallen van beide geneesmiddelen overlappen grotendeels. Om die reden is er niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

u. Er is een verschil in follow-up duur tussen de STELLAR, PULSAR en HYPERION studie. Ook voldoen de STELLAR en PULSAR studie niet aan de vereiste follow-up duur van 12 maanden voor de ongunstige effecten. Vanwege deze redenen is er sprake van indirect bewijs. Aangezien een kortere follow-up duur leidt tot minder events en er al is afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid, is er hier niet nogmaals afgewaardeerd voor indirect bewijs.

v. In de GRIPHON studie was er sprake van bias door ontbrekende gegevens. Patiënten moesten stoppen na een niet-fatale gebeurtenis van klinische verslechtering. Hierdoor stopte meer patiënten in de placebogroep de studie vroegtijdig vergeleken met patiënten uit de selexipag groep. Daardoor is ook de follow-up duur tussen de behandelarmen verschillend en is het effect vertekend mogelijk in het nadeel van selexipag. Daarom is er sprake van een risico op bias.

w. De follow-up duur van de TRACE studie was korter dan de vereiste follow-up duur van 12 maanden voor ongunstige effecten. Ook verschilt de follow-up duur tussen de GRIPHON studie en de TRACE studie. Daarom is er sprake van indirect bewijs.

x. Het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag is niet bekend. Zowel de puntschatter van de vergelijking tussen sotatercept en best ondersteunende zorg als de puntschatter van de vergelijking tussen selexipag en best ondersteunende zorg liggen tussen de klinische relevantiegrenzen van 0,75 en 1,25 en wijzen beiden op een niet klinisch relevant effect ten opzichte van best

ondersteunende zorg. De betrouwbaarheidsintervallen overlappen grotendeels. Het betrouwbaarheidsinterval van sotatercept is minder precies. Vanwege dezelfde richting van het effect en de sterk overlappende betrouwbaarheidsintervallen is er niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

y. Het relatieve effect tussen sotatercept en selexipag is niet bekend. De puntschatter van het verschil in effect tussen sotatercept en best ondersteunende zorg ligt onder de klinische relevantiegrens van 1,25 terwijl de puntschatter van het verschil in effect tussen selexipag en best ondersteunende zorg juist boven de klinische relevantiegrens van 1,25 ligt. De betrouwbaarheidsintervallen overlappen wel. Vanwege het mogelijke verschil in effect ten opzichte best ondersteunende zorg tussen beide middelen is er sprake van onnauwkeurigheid.

z. Binnen de GRADE methodiek kan de kwaliteit van bewijs van een naïeve indirecte vergelijking (sotatercept versus selexipag) niet hoger zijn dan het laatste niveau van kwaliteit van bewijs van de onderliggende vergelijkingen (sotatercept versus best ondersteunende zorg of selexipag versus best ondersteunende zorg). De kwaliteit van het bewijs voor sotatercept versus best ondersteunende zorg is laag. Daarom kan de kwaliteit van het bewijs niet hoger zijn dan laag voor de naïeve indirecte vergelijking.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Winrevair. 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/winrevair-epar-product-information_nl.pdf.
2. European Medicines Agency. Winrevair : EPAR - Public assessment report. 2024. Geraadpleegd op 5-3-2026 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/winrevair-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency. Winrevair - II - EMA/VR/0000278021: CHMP extension of indication variation assessment report. 2025.
4. Stichting pulmonale hypertensie. Wat is PH. Groepen (WHO). Groep 1; pulmonale arteriële hypertensie (PAH). 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via <https://stichtingpulmonalehypertensie.nl/over-ph/wat-is-ph/soorten/groep-1-pah/>.
5. Guignabert C. From basic scientific research to the development of new drugs for pulmonary arterial hypertension: insights from activin-targeting agents. *Breathe (Sheff)* 2025; 21: 240116.
6. Stichting pulmonale hypertensie. Wat is PH. Klachten. 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via <https://stichtingpulmonalehypertensie.nl/over-ph/wat-is-ph/klachten/>.
7. Longfonds. Pulmonale Hypertensie. 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via <https://www.longfonds.nl/longziekten/pulmonale-hypertensie>.
8. Hartstichting. Pulmonale hypertensie. . 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via <https://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/pulmonale-hypertensie>.
9. Stichting pulmonale hypertensie. Wat is PH. Behandeling. . 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via <https://stichtingpulmonalehypertensie.nl/over-ph/wat-is-ph/behandeling/>.
10. Stichting pulmonale hypertensie. Wat is PH. Diagnose. 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via <https://stichtingpulmonalehypertensie.nl/over-ph/wat-is-ph/diagnose/>.
11. Farmacotherapeutisch Kompas. Indicatie tekst Pulmonale Hypertensie. 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/pulmonale_hypertensie.
12. Hooper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2022; 59.
13. Hendriks PM, Staal DP, van de Groep LD, et al. The evolution of survival of pulmonary arterial hypertension over 15 years. *Pulm Circ* 2022; 12: e12137.
14. Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, et al. Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 365-9.
15. Hooper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50.
16. Delcroix M and Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 621-9.
17. Humbert M, Kovacs G, Hooper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43: 3618-731.
18. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024; 64.
19. Stichting pulmonale hypertensie. Wat is PH. Medicatie. 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via <https://stichtingpulmonalehypertensie.nl/over-ph/wat-is-ph/medicatie/#1685015298332-d47da8ef-4151>.
20. Nederland. Z. GIP databank: Aantal gebruikers 2020-2024 voor ATC-subgroep B01AC27 : Selexipag. 2026. Geraadpleegd op 06-03-2026 via https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_q_00-totaal=B_01-basis&qeg=qebr&spec=&item=B01AC27.
21. Hooper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022; 60.
22. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. . 2009. Geraadpleegd op 06-03-2026 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension_en.pdf.
23. Burger CD, Long PK, Shah MR, et al. Characterization of first-time hospitalizations in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Chest* 2014; 146: 1263-73.
24. McLaughlin VV, Hooper MM, Channick RN, et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 752-63.

25. Aguirre-Camacho A. Patients' perspectives on the challenges associated with receiving non-oral pulmonary arterial hypertension treatment: a mixed methods study. *Ther Adv Respir Dis* 2024; 18: 17534666241289807.
26. McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, et al. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. *N Engl J Med* 2025; 393: 1599-611.
27. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388: 1478-90.
28. Howard LS, Rosenkranz S, Frantz RP, et al. Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Randomized Controlled Study With Selexipag (TRACE). *Chest* 2023; 163: 407-18.
29. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *N Engl J Med* 2025; 392: 1987-2000.
30. Chin KM, Gomberg-Maitland M, Channick RN, et al. Psychometric Validation of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT) Questionnaire: Results of the SYMPHONY Trial. *Chest* 2018; 154: 848-61.
31. McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, et al. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res* 2016; 17: 72.
32. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011; 20: 1727-36.
33. Buchholz I, Janssen MF, Kohlmann T, et al. A Systematic Review of Studies Comparing the Measurement Properties of the Three-Level and Five-Level Versions of the EQ-5D. *Pharmacoeconomics* 2018; 36: 645-61.
34. Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, et al. A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA. *Eur Respir J* 2025; 66.
35. Galiè N, Gaine S, Channick R, et al. Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from GRIPHON and its Open-Label Extension. *Adv Ther* 2022; 39: 796-810.
36. McLaughlin VV, Howard L, Elwing J, et al. Evaluating oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Insights on survival, safety, and dosing patterns from the complete observation period of GRIPHON and its open-label extension. *J Heart Lung Transplant* 2025.
37. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 874-80.
38. Waxman AB, Systrom DM, Manimaran S, et al. SPECTRA Phase 2b Study: Impact of Sotatercept on Exercise Tolerance and Right Ventricular Function in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Heart Fail* 2024; 17: e011227.
39. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2021; 384: 1204-15.
40. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-33.
41. Review Manager 5 (RevMan 5) [Computer Program]. Version 5.4. Copenhagen, The Cochrane Collaboration 2020.
42. Hoeper MM and Simon RGJ. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 450-7.
43. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. Prognostic value of improvement endpoints in pulmonary arterial hypertension trials: A COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41: 971-81.
44. Caccamo M, Harrell FE and Hemnes AR. Evolution and optimization of clinical trial endpoints and design in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2023; 13: e12271.
45. Sahay S, Villasamil Hernandez N, Wang F, et al. Comparison Between REVEAL Lite 2 and COMPERA 2.0 for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2024; 166: 373-87.
46. Ahmed A, Ahmed S, Kempe D, et al. Evaluation of the European Society of Cardiology/European Respiratory Society derived three- and four-strata risk stratification models in pulmonary arterial hypertension: introducing an internet-based risk stratification calculator. *Eur Heart J Open* 2023; 3: oead012.
47. Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, et al. Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 1070-9.

48. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, et al. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2019; 139: 2440-50.
49. Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021; 58.
50. Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 873-84.
51. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest* 2019; 156: 323-37.
52. European Medicines Agency. SmPC Uptravi. 2026. Geraadpleegd op 5-3-2026 via https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/uptravi-epar-product-information_nl.pdf.
53. European Medicines Agency. Uptravi: EPAR- Public assessment report. 2016. Geraadpleegd op 5-3-2026 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/uptravi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
54. Manasrah A, Shehada W, Saad Rakab M, et al. Sotatercept for pulmonary arterial hypertension on background therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2025; 38: 893-906.
55. Shalabi L, Tabassum S, Al Zoubi BM, et al. Efficacy and safety of sotatercept in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2025; 398: 16767-78.
56. Ershed M, da Silva ABN, Felix de Farias Dos Santos AC, et al. Efficacy and safety of sotatercept in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med* 2025; 19: 1273-81.
57. Abdulelah M, Ezenna C, Jenil-Franco A, et al. Clinical outcomes and safety of sotatercept in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Vascul Pharmacol* 2025; 160: 107520.
58. Pitre T, Desai K, Mah J, et al. Comparative Effectiveness of Sotatercept and Approved Add-On Pulmonary Arterial Hypertension Therapies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2024; 21: 1194-203.
59. Uddin N, Ashraf MT, Sam SJ, et al. Treating Pulmonary Arterial Hypertension With Sotatercept: A Meta-Analysis. *Cureus* 2024; 16: e51867.
60. Manzi G, Mariani MV, Filomena D, et al. Comparative effectiveness of oral therapies targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and network meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2024; 154: 107280.
61. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1393-403.
62. Wang S, Yu M, Zheng X, et al. A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. *Drug Deliv* 2018; 25: 1898-909.
63. Jain S, Khera R, Girotra S, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2017; 151: 90-105.
64. Zorginstituut Nederland. GVS-rapport 16/14 Selexipag (Uptravi®). 2016. Geraadpleegd op 06-03-2026 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2016/07/18/selexipag-uptravi-bij-langdurige-behandeling-van-pulmonale-arteriele-hypertensie-pah/beoordeling-selexipag-uptravi.pdf>.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van sotatercept (Winrevair®) bij de behandeling van volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en WHO functionele klasse II, III of IV

Voor beoordeling in het kader van opname in het
geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief

| 10 augustus 2026

Colofon

Zaaknummer	2024030604
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020 - 797 82 27
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	MSD

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	7
2.1	Aantal patiënten	7
2.1.1	Marktpenetratie	7
2.1.2	Indicatieverbreding en off-label gebruik	8
2.2	Substitutie	8
2.3	Kosten per patiënt per jaar	8
2.3.1	Sotatercept	8
2.3.2	Selexipag	9
2.4	Aannames	10
3	Budgetimpact	12
4	Conclusie	13
5	Referenties	14

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van sotatercept (Winrevair®) op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Sotatercept is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen met World-Health Organization (WHO) functionele klasse (FC) II, III of IV.^[1] Sotatercept wordt gebruikt in combinatie met andere behandelingen voor PAH.

In onderstaande tabel staan de verschillende WHO FC klassen beschreven.

Tabel 1: Functionele klasse indeling van de WHO (WHO FC) voor het bepalen van de ernst van de klachten van pulmonale hypertensie^[2]

WHO-FC	Omschrijving
I	Alledaagse lichamelijke inspanning veroorzaakt niet al te veel klachten.
II	Er is sprake van een geringe beperking van lichamelijke activiteit. In rust zijn er geen klachten, maar alledaagse inspanning leidt tot kortademigheid, vermoeidheid, pijn op de borst of bijna flauwvallen.
III	Sterke beperking van de lichamelijke activiteit. In rust zijn er geen klachten, maar zelfs bij minder dan alledaagse inspanning zijn er klachten van kortademigheid, vermoeidheid, pijn op de borst of bijna flauwvallen.
IV	Lichamelijke inspanning zonder klachten is niet mogelijk. Er zijn klachten van rechterhartfalen. Kortademigheid en vermoeidheid kunnen zelfs in rust aanwezig zijn. Klachten nemen toe bij elke lichamelijke inspanning.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er is geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van PAH. Er is wel een Europese richtlijn voor de diagnose en behandeling van pulmonale hypertensie van de European Society of Cardiology (ESC) en de European Respiratory Society (ERS) uit 2022.^[2] Een schematisch overzicht hiervan is weergegeven in **figuur 1**. In 2024 is er een consensusdocument verschenen met een update voor deze behandelrichtlijn.^[3] De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij in Nederland deze Europese richtlijn gebruiken bij de keuze van de behandeling voor een patiënt met PAH, met een aantal aanpassingen die hieronder worden beschreven.

Startbehandeling

De startbehandeling is afhankelijk van het risicoprofiel en de aanwezigheid van cardiopulmonale co-morbiditeiten. In Nederland krijgen de meeste patiënten eerst een behandeling met een duale combinatietherapie bestaande uit endotheline-receptor antagonist (ERA) (1^e keus ambrisentan of macitentan) en een orale fosfodiesterase-5 remmer (PDE-5 remmer) (1^e keus tadalafil). Op basis van de Europese richtlijn worden patiënten met cardiovasculaire risicofactoren in eerste instantie alleen behandeld met monotherapie van een endotheline-receptor antagonist (ERA) of een PDE-5 remmer.^[2] In de Nederlandse praktijk

wordt monotherapie doorgaans weinig toegepast.

Het starten met triple combinatietherapie bestaande uit een ERA, een orale PDE-5 remmer en een parenterale prostacycline-analoog (epoprostenol (intraveneus) of treprostenil (subcutaan of intraveneus) is in Nederland voorbehouden aan patiënten met een hoog risico op sterfte die vaak ook een snelle achteruitgang van de ziekte hebben. De parenterale prostacycline-analoog wordt vanwege de korte halfwaardetijd continu toegediend door middel van een subcutane of intraveneuze infuuspomp. Behandeling met een infuuspomp is volgens de beroepsgroep en patiëntenvereniging snel en bewezen effectief, maar ook zeer ingrijpend voor de patiënt. Het gaat namelijk ook gepaard met een verhoogd risico op complicaties zoals bloedvergiftiging (sepsis). Daarnaast kan bij uitvallen van de pomp een acute levensbedreigende situatie ontstaan. Om die redenen geeft de Nederlandse beroepsgroep aan een meer afwachtend beleid te voeren dan beschreven in de internationale richtlijn.

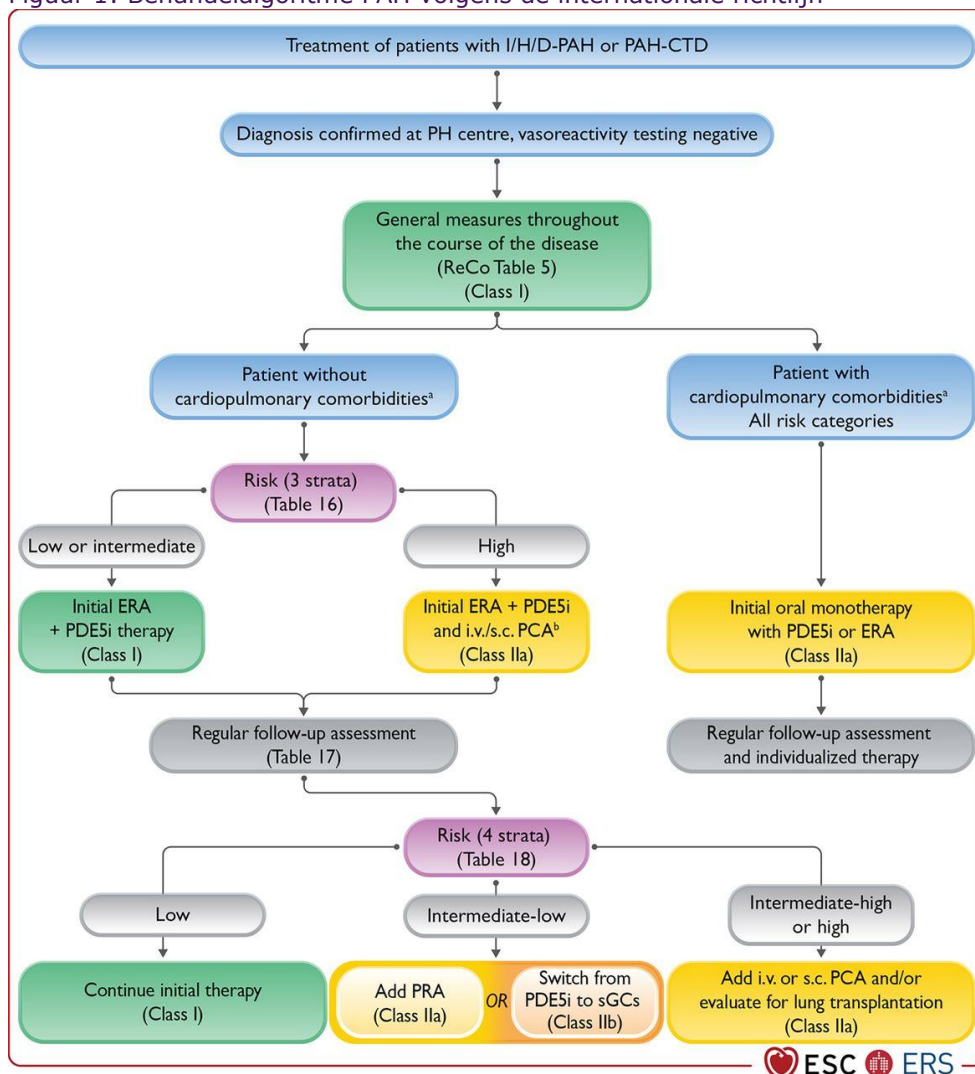
Behandeling na evaluatie

Na een periode van drie tot vier maanden behandeling wordt het risico van de patiënt opnieuw bepaald aan de hand van een eenvoudigere risicobeoordeling waarbij patiënten worden onderverdeeld over vier risicoklassen (laag, middelmatig-laag, middelmatig-hoog en hoog). In deze vereenvoudigde risicobeoordeling wordt gekeken naar de WHO-FC klasse, de 6 minuten wandeltest en de *Brain natriuretic peptide* (BNP) of *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP).

- Patiënten met een laag risico bij de evaluatie, continueren hun huidige behandeling.
- Bij patiënten die bij de evaluatie een middelmatig-laag risico hebben, wordt in de Europese richtlijn geadviseerd om de PDE-5 remmer te vervangen door de guanylaatcyclase stimulator riociguat of om selexipag toe te voegen aan de behandeling. De Nederlandse beroepsgroep is echter niet overtuigd van de effectiviteit van selexipag en ziet voor dit middel in Nederland geen plaats in de behandeling. Deze mening lijkt echter niet eenduidig, want data uit de zorgcijfersdatabank laten zien dat selexipag toch regelmatig wordt voorgeschreven (240 gebruikers in 2024). Selexipag wordt in ieder geval niet toegevoegd bij patiënten die sinds de startbehandeling een prostacycline infuuspomp gebruiken.
- Patiënten met een middelmatig-hoog en hoog risico bij de evaluatie zouden volgens de Europese richtlijn de prostacycline infuuspomp krijgen. De beroepsgroep geeft aan dat het starten van een prostacycline infuuspomp wordt overwogen bij patiënten met een middelmatig (laag en hoog) risico met (snelle) achteruitgang naar hoog risico. Volgens de laatste inzichten kunnen nu ook patiënten met achteruitgang die een middelmatig-hoog risico op sterfte houden of krijgen in aanmerking komen voor de prostacycline infuuspomp. De beroepsgroep merkt verder op dat niet iedere patiënt geschikt is voor de pomp vanwege de complexiteit gepaard gaande met de pomp. Het wel of niet starten van iv/sc therapie is een gewogen beslissing in samenspraak met de patiënt en soms in geselecteerde individuele patiënten wordt een meer afwachtend beleid gevoerd. De patiëntenvereniging geeft aan dat veel patiënten het starten van een prostacycline infuuspomp zo lang mogelijk willen uitstellen omdat zij vinden dat een prostacycline infuuspomp een enorme impact heeft op het dagelijks leven. Op basis van de zorgcijfersdatabank kan geconcludeerd worden dat er jaarlijks ongeveer 65 patiënten gebruik maken van epoprostenol en treprostinil. Aangezien epoprostenol ook voor andere indicaties geregistreerd is, ligt het aantal patiënten met PAH wat gebruik maakt van deze prostacyclines waarschijnlijk lager. Vanwege de zeer lage gebruikersaantallen lijkt het gebruik van de prostacycline infuuspompen in de praktijk vooral ingezet te worden bij patiënten met een hoog risico.

Als patiënten ondanks de maximale, triple therapie bestaande uit ERA, PDE5-remmer en prostacycline pomp nog steeds een middelmatig-hoog of hoog risico hebben, is een longtransplantatie de laatste behandeloptie.

Figuur 1: Behandelalgoritme PAH volgens de internationale richtlijn^[2]



Plaatsbepaling sotatercept

Sotatercept kan worden ingezet bij patiënten die nog geen laag risicoprofiel hebben bereikt ondanks behandeling met duale of triple therapie. Dit kunnen patiënten zijn die in de huidige situatie duale therapie krijgen, eventueel met toevoeging van selexipag (patiënten met een middelmatig-laag risico). Ook kan sotatercept toegevoegd worden aan triple therapie, bij patiënten met een middelmatig-hoog of hoog risico. Bij patiënten die duale therapie gebruiken en een middelmatig-hoog of hoog risico en een snelle achteruitgang of een grote kans op overlijden hebben, wordt eerst gestart met een prostacycline infuuspomp en kan op een later moment besloten worden om sotatercept toe te voegen aan de triple therapie.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Op basis van de ESC/ERS richtlijn wordt uitgegaan van een prevalentie van 48 per 1 miljoen inwoners.^[4] Met 18,15 miljoen inwoners,^[5] leidt dit tot een schatting van ongeveer 871 prevalentie PAH-patiënten in Nederland. De beroepsgroep kan zich vinden in deze schatting. Het Zorginstituut hanteert een pragmatische aanpak door alleen uit te gaan van prevalentie patiënten. Hierbij wordt aangenomen dat er ieder jaar ongeveer evenveel nieuwe patiënten gediagnosticeerd worden als overlijden. Het is echter te verwachten dat, door gebruik van sotatercept, patiënten langer leven dan in de huidige situatie zonder sotatercept en dat daarmee de omvang van de prevalentie populatie toe zal nemen. Aangezien deze BIA enkel 3 jaar beslaat en de impact hiervan binnen die tijdshorizon waarschijnlijk nog beperkt, maar wel lastig in te schatten is wordt er geen rekening gehouden met deze toename in de berekeningen.

Patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling met sotatercept zijn PAH-patiënten in WHO FC klasse II, III of IV. Hoeveel patiënten in deze klassen vallen kan gebaseerd worden op het COMPERA register. Het COMPERA-register is een Europees register dat gegevens uit de klinische praktijk verzamelt om het beloop, de behandeling en de risico-inschatting van patiënten met pulmonale hypertensie beter te begrijpen.^[6] Uit dit register blijkt dat 14,3% van de patiënten WHO FC klasse II heeft, 73,1% WHO FC klasse III en 12,2% WHO FC klasse IV. Dit betekent dat volgens het COMPERA-register 99,6% (14,3+73,1+12,2) van de prevalentie patiënten in aanmerking zou kunnen komen voor behandeling met sotatercept (N=868).^[6]

Aangezien sotatercept niet toegevoegd zal worden aan monotherapie, is de volgende stap om te berekenen hoeveel patiënten duale of triple therapie krijgen. Op basis van een Nederlandse studie naar de prognose van PAH bleek dat de inzet van monotherapie flink is afgenomen tussen 2005 en 2019.^[7] Het Zorginstituut neemt op basis van deze studie en input van de beroepsgroep aan dat het gebruik van monotherapie anno 2026 nagenoeg 0% is voor patiënten met PAH en WHO FC klasse II, III of IV.

Sotatercept zal niet ingezet worden bij patiënten die bij de evaluatie na 3 tot 4 maanden een laag risico behalen. De beroepsgroep heeft ingeschat dat dit ongeveer 30% van de patiëntenpopulatie betreft. De overige 70% komt dus wel in aanmerking voor sotatercept.

2.1.1 Marktpenetratie

De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij verwachten dat de marktpenetratie voor de totale groep die in aanmerking komt 40%, 60% en 70% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 zal zijn. De patiëntenvereniging heeft geen schattingen van de marktpenetratie gegeven maar heeft wel aangegeven dat vertraging van ziekteprogressie door sotatercept een grote impact kan hebben op het leven van de patiënt door:

- *'langer behoud van participatie in werk en gezin;*
- *minder ziekenhuisopnames;*
- *minder afhankelijkheid van intensieve zorg;*
- *langer behoud van zelfstandigheid en kwaliteit van leven.'*

Deze input van de patiëntenvereniging ondersteunt de geschatte marktpenetratie van de beroepsgroep.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met sotatercept

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Prevalente patiënten	871,3	871,3	871,3
Waarvan WHO FC klasse II-IV	867,8	867,8	867,8

Patiënten die geen laag risico bereiken (70%)	607,5	607,5	607,5
Marktpenetratie	40%	60%	70%
Totaal aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van sotatercept	243	364	425

2.1.2 Indicatieverbreding en off-label gebruik

De registratiehouder doet momenteel nog onderzoek naar indicatieuitbreidingen van sotatercept binnen PAH, zoals inzet in de eerste behandellijn en bij kinderen.

PAH wordt behandeld in expertisecentra. Het Zorginstituut schat daarom in dat de kans op off-label gebruik klein is. Sotatercept is een nieuw middel waardoor er nog weinig ervaring mee is opgedaan. Het zal daarom waarschijnlijk niet snel ingezet worden bij patiënten waar het niet voor geregistreerd is.

2.2 Substitutie

Sotatercept zal in de praktijk bij een groot deel van de patiënten worden toegevoegd aan de behandeling waarbij er geen substitutie van een ander geneesmiddel plaatsvindt. Bij patiënten die in de huidige situatie selexipag krijgen, zal sotatercept selexipag substitueren. Uit gegevens van de zorgcijfersdatabank blijkt dat er in 2024 in totaal 240 patiënten gebruik maakten van selexipag. Dit is 31,6% van WHO FC klasse II en III en 27,9% van de totale populatie met WHO FC klasse II-IV.

Bij patiënten die gebruik maken van triple therapie, is het in de toekomst wellicht mogelijk om de prostacycline infuuspomp eraf te halen als patiënten goed zijn ingesteld op sotatercept. Dit is echter nog niet bewezen dus daarom wordt er geen rekening gehouden met substitutie van de infuuspomp in deze BIA.

Het Zorginstituut neemt aan dat de eerdergenoemde marktpenetratie over de verschillende groepen (met/zonder substitutie van selexipag en de verschillende risicogroepen) hetzelfde zal zijn. Dit betekent dat bij 27,9% van de patiënten selexipag wordt gesubstitueerd en bij de overige patiënten sotatercept aan de huidige behandeling wordt toegevoegd. Het is echter onzeker of dit in de praktijk ook zo zal zijn.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

In deze paragraaf worden de kosten per patiënt (per jaar en per half jaar) van sotatercept en selexipag berekend. De kosten van de achtergrondbehandelingen (ERA, PDE-5 remmer en eventueel een parenterale prostacycline-analoog) zijn niet opgenomen in deze BIA omdat verondersteld wordt dat die in de situatie zonder sotatercept gelijk zijn als in de situatie met sotatercept.

Op basis van de STELLAR studie wordt een gemiddeld gewicht van 72,3 kg aangenomen.^[8] Van de andere studies waarin sotatercept is onderzocht heeft het Zorginstituut geen gegevens over het lichaamsgewicht van de deelnemende patiënten.

2.3.1 Sotatercept

De registratiehouder geeft aan dat de apotheekinkoopprijs (AIP) van sotatercept €6.393,04 per 45 mg flacon en €8.524,06 per 60 mg flacon zal bedragen.

Sotatercept wordt eenmaal per 3 weken toegediend via 1 subcutane injectie ($52/3=17,33$ toedieningen per jaar).^[1] De hoeveelheid is afhankelijk van het gewicht van de patiënt. De behandeling wordt gestart met een eenmalige dosis van 0,3 mg/kg. Drie weken na de eenmalige startdosis van 0,3 mg/kg moet de dosis worden verhoogd naar de aanbevolen uiteindelijke dosis van 0,7 mg/kg. De behandeling moet worden voortgezet met 0,7 mg/kg om de 3 weken, tenzij er dosisaanpassingen nodig zijn. Aangezien in de studies niet gepubliceerd

is hoeveel procent van de aanbevolen mg/kg daadwerkelijk is toegediend, wordt er in deze BIA van 100% uitgegaan.

Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 72,3 kg, is voor de startdosis 21,7 mg ($0,3 \times 72,3$) nodig wat uit een flacon van 45 mg gehaald kan worden. Voor de onderhoudsdosis is gemiddeld 50,6 mg nodig, wat uit een flacon van 60 mg gehaald kan worden. Patiënten die zwaarder zijn dan 86 kg hebben meer dan 1 flacon van 60 mg nodig en zullen daardoor hogere kosten hebben. Het is niet bekend hoeveel patiënten dit zijn; dit wordt dan ook niet doorgerekend in deze BIA.

Omdat aan het einde van de eerdergenoemde studies patiënten nog sotatercept kregen, is niet bekend wat de gemiddelde behandelduur van sotatercept in de Nederlandse praktijk zal zijn. Tijdens HYPERION stopte 3,1% van de patiënten met sotatercept wegens bijwerkingen, tijdens een mediane follow-up periode van 14,6 maanden.^[11] In STELLAR was dat 6,9% gedurende een mediane follow-up van 8,2 maanden.^[8] In ZENITH stopten er echter 0 patiënten wegens bijwerkingen met sotatercept tijdens de mediane follow-up van 10,6 maanden.^[10] In de SOTERIA studie waarin patiënten uit alle eerdere studies op sotatercept vervolgd werden, stopte 3,5% na een mediane follow-up van ongeveer 15 maanden.^[9, 10] Het Zorginstituut gaat er in de berekeningen van deze BIA pragmatisch vanuit dat ongeveer **3,5%** van de patiënten per jaar stopt met sotatercept. Hierbij wordt tevens de aanname gedaan dat dit gemiddeld halverwege het jaar gebeurt.

De totale kosten per patiënt per jaar voor sotatercept bedragen **€145.619** ($1 \times €6.393,04 + (16,33 \times €8.524,06)$). Voor stoppers wordt alleen het eerste half jaar behandelen gerekend: **€71.744** ($(1 \times €6.393,04) + (((17,33/2) - 1) \times €8.524,06)$).

2.3.2 Selexipag

Selexipag moet worden opgehoogd naar de hoogste persoonlijk verdraagbare dosis, die kan variëren van 200 mcg tweemaal daags tot 1.600 mcg tweemaal daags (geïndividualiseerde onderhoudsdosis).^[12] In **tabel 3** wordt aangegeven hoeveel procent van de patiënten een bepaalde dosering krijgen. Dit is gebaseerd op de aantallen patiënten per dosering in de GRIPHON studie, de registratiestudie van selexipag.^[13] De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 200 mcg tweemaal daags, ongeveer 12 uur na elkaar. De dosis wordt verhoogd in stappen van 200 mcg tweemaal daags, doorgaans in wekelijkse intervallen. Het ophogen gebeurt in maximaal 8 weken. Omdat niet iedereen met 1.600 mcg behandeld wordt en de kosten per dosering relatief dicht bij elkaar liggen, gaat het Zorginstituut uit van een pragmatische aanpak door uit te gaan van het gewogen gemiddelde voor de gehele behandelduur.

In **tabel 3** zijn de AIP's per 60 tabletten en per 1 tablet weergegeven. In de tabel is ook het GVS-limiet weergegeven, aangezien deze bij sommige tabletten (200 mcg, 400 mcg, 600 mcg en 800 mcg) lager is dan de AIP. Doordat de eigen bijdrage van de patiënt bij een GVS-limiet relatief laag is (€250) ten opzichte van het verschil tussen de AIP en het GVS-limiet en doordat dit verschil niet door de patiënt betaald hoeft te worden, wordt er met de AIP's gerekend in deze BIA.

Selexipag is over een relatief lange follow-up periode onderzocht in de GRIPHON studie en de *open label extension study* GRIPHON OL.^[13, 14] Na een mediane follow-up periode van 54 maanden bleek 38,9% van de patiënten de behandeling met selexipag te hebben gestaakt wegens bijwerkingen.^[14] Dit komt neer op een percentage van **10,4%** per jaar.

De gemiddelde kosten per patiënt per jaar bedragen **€39.623**. Voor stakers worden kosten van een half jaar gerekend: **€19.811**.

Er dienen twee kanttekeningen te worden geplaatst bij deze gemiddelde kosten:

- 1) Uit declaratiegegevens blijkt dat bij een deel van de patiënten in de praktijk selexipag niet optimaal wordt voorgeschreven met betrekking tot de kosten: wanneer een patiënt bijvoorbeeld 800 mcg nodig heeft, wordt er in de praktijk soms 2x 400 mcg voorgeschreven. In de berekeningen wordt aangenomen dat bij alle patiënten

'optimaal' wordt voorgeschreven met betrekking tot de kosten, wat dus tot een onderschatting van de kosten leidt t.o.v. de praktijk.

- 2) Het patent van selexipag verloopt eind 2027. Als er na die datum generieken op de markt komen, zal de prijs van selexipag aanzienlijk kunnen dalen.

Tabel 3 Apotheekinkooprijzen en kosten per jaar selexipag

Dosering (% patiënten met deze dosering in GRIPHON) ^[13]	AIP per 60 tabletten	GVS-limiet per 60 tabletten	AIPper tablet	Kosten per jaar
200 mcg (12,2%)	€ 3.040,35	€1.319,57	€ 50,67	€ 36.990,93
400 mcg (11,6%)	€ 3.496,46	€1.466,19	€ 58,27	€ 42.540,26
600 mcg (11,1%)	€ 3.496,46	€2.199,29	€ 58,27	€ 42.884,34
800 mcg (14,7%)	€ 3.064,99	€2.932,38	€ 51,08	€ 37.290,71
1000 mcg (6,3%)	€ 3.524,74	€3.665,48	€ 58,75	€ 42.540,26
1200 mcg (7,5%)	€ 3.524,74	€4.398,57	€ 58,75	€ 42.450,26
1400 mcg (7,3%)	€ 3.524,74	€5.131,67	€ 58,75	€ 42.884,34
1600 mcg (29,2%)	€ 3.064,99	€5.864,76	€ 51,08	€ 37.290,71
Gewogen gemiddelde kosten				€39.623

AIP's en GVS-limieten zijn gebaseerd op de taxe van april 2026.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Op dit moment zijn er 871,3 prevalentie PAH patiënten in Nederland en dit aantal is stabiel voor de komende 3 jaar.^[4]
- 14,3% van de PAH-patiënten heeft WHO FC klasse II, 73,1% klasse III en 12,2% klasse IV.
- 30% van de patiënten bereikt een laag risico en zal geen uitbreiding van de behandeling nodig hebben.
- De marktpenetratie bedraagt 40% in het eerste jaar, 60% in het tweede jaar en 70% in het derde jaar. Er wordt hierbij geen onderscheid gemaakt tussen de groep die op duale therapie en de groep die op triple therapie zit.
- Bij 27,9% van de patiënten met WHO FC klasse II, III en IV substitueert sotatercept het gebruik van selexipag. Bij de overige patiënten wordt sotatercept aan de behandeling toegevoegd en vindt er geen substitutie plaats.
- Selexipag wordt optimaal voorgeschreven met betrekking tot de kosten: patiënten die bijvoorbeeld 800 mcg nodig hebben, gebruiken tabletten van 800 mcg en niet 2x 400 mcg.
- Er wordt gerekend met lijstprijzen, ondanks dat er een vergoedingslimiet geldt voor selexipag.
- Jaarlijks zal 3,5% van de sotatercept gebruikers stoppen met de behandeling.
- Jaarlijks zal 10,4% van de selexipag gebruikers stoppen met de behandeling. Patiënten starten de behandeling aan het begin van het jaar.
- Staken gebeurt gemiddeld halverwege het jaar. Voor patiënten die de behandeling starten en de behandeling continueren worden dus kosten voor een heel jaar gerekend; voor stakers worden kosten van een half jaar gerekend.

- Voor patiënten op selexipag is uitgegaan van een gewogen gemiddelde dosering tijdens de gehele behandelduur berekend op basis van de GRIPHON studie.^[13]
- De therapietrouw bedraagt 100%.

Budgetimpact

In **tabel 5** staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer sotatercept aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij PAH. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van sotatercept bedraagt €34,7 miljoen in jaar 1, €50,8 miljoen in jaar 2 en €57,8 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact €32,2 miljoen in jaar 1, €47,3 miljoen in jaar 2 en €54,0 miljoen in jaar 3.

Tabel 4: Budgetimpact

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten dat in aanmerking komt	607,5	607,5	607,5
Marktpenetratie	40%	60%	70%
Aantal patiënten sotatercept			
Aantal gebruikers sotatercept	243 (607,5*40%)	355 ((607,5*60%)-9)	404 ((607,5*70%)-9-12)
Waarvan stakers (3,5%)	9 (243*3,5%)	12 (353*3,5%)	14 (402*3,5%)
Substitutie aantal patiënten selexipag (27,9%)			
Substitutie aantal gebruikers selexipag	67 (607,5*40%*27,9%)	94 ((607,5*60%*27,9%)-7)	101 ((607,5*70%*27,9%)-7-10)
Waarvan stakers (10,4%)	7 (67*10,4%)	10 (94*10,4%)	10 (101*10,4%)
Kosten sotatercept			
Gebruik heel jaar	€34.074.929	€49.947.438	€56.791.548
Gebruik half jaar (stakers)	€645.698	€860.930	€1.004.418
Totale kosten sotatercept	€34.720.626	€50.808.368	€57.795.966
Kosten substitutie selexipag			
Gebruik heel jaar	€2.377.356	€3.328.298	€3.605.657
Gebruik half jaar (stakers)	€138.679	€198.113	€198.113
Totale kosten selexipag	€ 2.516.035	€ 3.526.411	€ 3.803.770
Budgetimpact	€32.204.591	€47.281.957	€53.992.196

Patiëntaantallen zijn in de berekeningen afgerond op 0 decimalen achter de komma.

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 404 patiënten met PAH gebruik gaan maken van sotatercept in jaar drie. De kosten per patiënt per jaar bedragen €145.619. Er vindt substitutie plaats van selexipag bij een deel van de patiënten. Bij andere patiënten komt het bovenop de bestaande therapie. De kosten per patiënt per jaar van selexipag bedragen €39.623, uitgaande van de huidige lijstprijzen.

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van sotatercept €57,8 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op €54,0 miljoen.

Er bestaat met name onzekerheid over de marktpenetratie en daarmee het aantal patiënten dat gebruik zal maken van sotatercept. Als de marktpenetratie hoger ligt, zal de budgetimpact hoger uitvallen en vice versa. Bij patiënten die gebruik maken van triple therapie inclusief de prostacycline infuuspomp, is het in de toekomst wellicht mogelijk dat gebruik van deze pomp wordt afgebouwd als zij goed zijn ingesteld op sotatercept. Dit is echter nog niet bewezen dus daarom wordt er geen rekening gehouden met substitutie van de infuuspomp in deze BIA. Het is tevens belangrijk te vermelden dat er gerekend is met lijstprijzen en een stabiele patiëntenpopulatie.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 augustus 2026.

5 Referenties

1. European Medicines Agency. EPAR sotatercept (Winrevair). 2024. Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/winrevair>.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022; 43: 3618-731. via 10.1093/eurheartj/ehac237.
3. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2024; 64 via 10.1183/13993003.01325-2024.
4. Leber L, Beaudet A and Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. Pulm Circ 2021; 11: 2045894020977300. via 10.1177/2045894020977300.
5. CBS (2026). Bevolkingsteller. Retrieved 26 mei 2026, 2026, Via <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking/bevolkingsteller/>.
6. Hoeper M, Pittrow D, Huscher D, et al. Comparative prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension. 2024. Via <https://www.compera.org/>.
7. Hendriks PM, Staal DP, van de Groep LD, et al. The evolution of survival of pulmonary arterial hypertension over 15 years. Pulm Circ 2022; 12: e12137. via 10.1002/pul2.12137.
8. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2023; 388: 1478-90. via 10.1056/NEJMoa2213558.
9. Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, et al. A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA. Eur Respir J 2025; 66 via 10.1183/13993003.01435-2024.
10. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. N Engl J Med 2025; 392: 1987-2000. via 10.1056/NEJMoa2415160.
11. McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, et al. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. N Engl J Med 2025; 393: 1599-611. via 10.1056/NEJMoa2508170.
12. European Medicines Agency. EPAR selexipag (Uptravi). 2016. Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uptravi>.
13. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015; 373: 2522-33. via 10.1056/NEJMoa1503184.
14. McLaughlin VV, Howard L, Elwing J, et al. Evaluating oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Insights on survival, safety, and dosing patterns from the complete observation period of GRIPHON and its open-label extension. J Heart Lung Transplant 2026; 45: 835-46. via 10.1016/j.healun.2025.11.007.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor sotatercept (Winrevair®) bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en WHO functionele klasse II, III of IV

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 20 augustus 2026

Colofon

Zaaknummer	2024030604 A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020 - 797 82 27
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	MSD

Inhoud

Colofon	2
Farmaco-economisch rapport	4
Inleiding	4
Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie	4
Referentiewaarde	5
Vergelijkende behandeling	5
Kosteneffectiviteitsanalyse	5
Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder	5
Discussie	6
Weging en oordeel van het Zorginstituut	8
Methodiek	9
1. PICO's	9
2. Modelstructuur	10
3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden	10
4. Utiliteiten	11
5. Kosten	11
6. Validatie	11
7. Onzekerheidsanalyses	11
Resultaten PICO A: vergelijking met placebo	12
1. Base case analyse	12
2. Deterministische onzekerheidsanalyses	13
3. Scenarioanalyses	14
4. Value Of Information (VOI) analyse	14
Resultaten PICO B: vergelijking met selexipag	15
1. Base case analyse	15
2. Deterministische onzekerheidsanalyses	16
3. Scenarioanalyses	17
4. Value Of Information (VOI) analyse	17
Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder	19
1. PICO	19
2. Modelstructuur	20
3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden	20
4. Utiliteiten	21
5. Kosten	22
6. Validatie	22
7. Onzekerheidsanalyses	22
8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses	22
Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld	23
Referenties	25

Farmaco-economisch rapport

Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van sotatercept (Winrevair®) in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality-adjusted life year): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën (bv. PICO en modelstructuur) en ook wordt er aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Sotatercept (Winrevair®) is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen met *World Health Organization (WHO)* functionele klasse (FC) II, III of IV. Sotatercept wordt gebruikt in combinatie met andere behandelingen voor PAH. De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor deze indicatie.

Het Zorginstituut heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat behandeling met sotatercept (Winrevair®) een therapeutische meerwaarde biedt bij patiënten met PAH WHO klasse (FC) II, III of IV (zie farmacotherapeutisch rapport paragraaf 4.2).

In dit rapport zijn twee PICO's uitgewerkt met de volgende patiëntenpopulatie:

- A. Patiënten die worden behandeld met duale therapie (ERA en PDE5 remmer/riociguat) of triple therapie (ERA, PDE5-remmer/riociguat en een prostacycline infuuspomp) en WHO FC II, III of IV en geen laag risico bereikt hebben.
- B. Patiënten die worden behandeld met duale therapie (ERA en PDE5 remmer/riociguat) en WHO FC II of III, middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben.

De registratiehouder had ook een derde PICO aangeleverd maar die is niet meegenomen in de FE-beoordeling. In die PICO werd namelijk vergeleken met de prostacycline infuuspomp die het Zorginstituut niet als vergelijkende behandeling ziet. De pomp werkt in tegenstelling tot sotatercept acuut. Voor patiënten in middelmatig risico (WHO FC II en III) kan de pomp worden ingezet bij achteruitgang of risico op sterfte, maar uit cijfers blijkt dat in de praktijk nauwelijks gebeurt.

Referentiewaarde

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt het maximale bedrag dat we als samenleving per extra QALY willen uitgeven. Bij patiënten met PAH is een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY vastgesteld.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor PICO A bedraagt de *proportional shortfall* 0,86 en de *absolute shortfall* 22,43 QALY's. Voor PICO B bedraagt de *proportional shortfall* 0,82 en de *absolute shortfall* 19,25 QALY's.

Vergelijkende behandeling

In de FE-analyse is sotatercept als toevoeging aan best ondersteunende zorg vergeleken met best ondersteunende zorg + placebo in PICO A; in PICO B is vergeleken met best ondersteunende zorg + selexipag.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft gebruik gemaakt van een Markov model met gezondheidstoestanden op basis van risicoscore: laag, middelmatig-laag, middelmatig-hoog en hoog risico. STELLAR en ZENITH zijn de belangrijkste klinische studies die de registratiehouder heeft gebruikt als input voor het model.^[1, 2] Zie **Bijlage A** voor meer informatie over de methode.

De mediane follow-up van STELLAR bedroeg 24 weken (vast eindpunt) en van ZENITH 10,6 maanden voor de sotatercept arm en 7,1 maanden voor de placebo arm.^[1, 2] Resultaten uit de klinische studies zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 50 jaar (levenslange tijdshorizon).

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

PICO A	Sotatercept	Placebo	Incrementeel
Levensjaren	7,84 (6,41 - 9,59)	5,11 (4,66 - 5,88)	2,73 (1,88 - 3,58)
QALYs	5,94 (4,63 - 7,59)	3,23 (2,75 - 4,01)	2,70 (1,88 - 3,58)
Totale kosten	€1.674.285 (€1.374.285 - €2.057.608)	€630.708 (€552.708 - €722.626)	€1.043.576 (€821.577 - €1.334.982)
ICER (€ per gewonnen QALY)			€385.909
iNMB			-€827.240

PICO B	Sotatercept	Selexipag	Incrementeel
Levensjaren	7,84 (6,62 - 9,39)	6,12 (5,24 - 7,45)	1,72 (1,38 - 1,95)
QALYs	6,01 (4,80 - 7,59)	4,24 (3,32 - 5,58)	1,77 (1,48 - 2,01)
Totale kosten	€1.525.825 (€1.353.846 - €1.734.809)	€691.936 (€592.464 - €804.307)	€833.889 (€761.382 - € 930.502)
ICER (€ per gewonnen QALY)			€470.025

QALY= *Quality Adjusted Life Years*; ICER = *incremental cost-effectiveness ratio*; iNMB = *incremental Net Monetary Benefit*

De winst in QALYs wordt met name gedreven door het effect van sotatercept op de risicoclassificering en daarmee het effect op algehele overleving. Hoe lager het risico, hoe beter de algehele overleving. De incrementele kosten worden met name gedreven door de prijs van sotatercept.

Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende sterke punten en kritiekpunten geïdentificeerd. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven. Meer informatie hierover staat in Bijlage B.

- De registratiehouder heeft de validatie met vijf klinische experts grotendeels uitgevoerd zoals de richtlijn voorschrijft, waarbij onderscheid is gemaakt tussen expert opinie en expert elicitation. De elicitationvragen zijn uitgevoerd middels een betrouwbare en gestructureerde methode (de SHELF methode). Dit geeft het Zorginstituut vertrouwen in de uitkomsten van de expertconsultatie.
- De registratiehouder heeft gehoor gegeven aan nagenoeg alle verzoeken van het Zorginstituut en heeft daarbij veel additionele analyses uitgevoerd. Voorbeelden hiervan zijn:
 - o De toevoeging van de data van een additionele studie (HYPERION) in een scenarioanalyse.
 - o Correctie van de overlevingsgegevens.
 - o Er is een indirecte vergelijking uitgevoerd om het effect van sotatercept ten opzichte van selexipag beter te schatten.
- In de uitkomsten van het model is te zien dat patiënten over de lange termijn voornamelijk verslechteren, wat op basis van het werkingsmechanisme voor sotatercept naar alle waarschijnlijkheid niet het geval zal zijn. Sotatercept grijpt namelijk aan op de oorzaak van de ziekte. Het Zorginstituut verwacht dat de positieve effecten van sotatercept over een veel langere periode aan zullen houden dan nu gemodelleerd is. Voor de vergelijkende behandelingen (de huidige vaatverwijdende achtergrondtherapie en selexipag) acht het Zorginstituut de aanname dat er veel verslechtering optreedt echter wél plausibel. Het Zorginstituut kiest er voor om deze aanname aan te passen voor sotatercept, waardoor er nog wel langdurige verbetering plaatsvindt in die arm. De impact op de ICER's is als volgt:
 - o PICO A: €257.278 (base case registratiehouder: €397.457)
 - o PICO B: €251.284 (base case registratiehouder: €449.156)
- Het is onzeker of de kosteneffectiviteit voor de gehele patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor sotatercept valide is. Door de studies die gebruikt zijn in het model, is er hoofdzakelijk een populatie met een relatief lange ziektegeschiedenis gemodelleerd. Het is onzeker of de kosteneffectiviteit bij patiënten met een recentere diagnosevergelijkbaar zal zijn. Op basis van de resultaten uit een andere studie (HYPERION), met een populatie met een diagnose in het voorgaande jaar, die in lijn zijn de resultaten van de studies waar het model op gebaseerd is, is het Zorginstituut echter van mening dat de gepresenteerde kosteneffectiviteit bij benadering ook van toepassing is op patiënten met een recentere diagnose.
- De verdeling van de patiënten over de gezondheidstoestanden aan de start van het model komt niet goed overeen met de PICO's: in het model zitten nu ook patiënten met een laag risico terwijl die in Nederland niet met sotatercept behandeld zullen worden. Wanneer deze patiënten uit het model gehaald worden, gaan de ICER's omlaag:
 - o PICO A: €388.996 (base case registratiehouder: €397.457 (deterministisch))
 - o PICO B: €362.784 (base case registratiehouder: €449.156 (deterministisch)).
- De registratiehouder heeft impliciet een dubbeltelling van de effecten van intraveneuze/subcutane toediening van prostacyclines op de kwaliteit van leven opgenomen in het model. Het Zorginstituut is van mening dat hier voor gecorrigeerd

moet worden. Wanneer deze dubbeltelling uit het model wordt verwijderd, veranderen de ICER's als volgt:

- PICO A: €409.306 (base case registratiehouder: €397.457 (deterministisch))
- PICO B: €469.583 (base case registratiehouder: €449.156 (deterministisch))
- Om de relatieve effectiviteit van sotatercept ten opzichte van selexipag in PICO B te schatten, heeft de registratiehouder op verzoek van het Zorginstituut een indirecte vergelijking (door middel van een *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)) aan het model toegevoegd. Door complexiteiten in de gebruikte data in de MAIC, in combinatie met de modelstructuur, waren de modelresultaten klinisch niet plausibel. Hierdoor heeft de registratiehouder extra correcties moeten uitvoeren om ervoor te zorgen dat de uitkomsten van de controle-arm van PICO B klinisch plausibeler zijn. Het gevolg hiervan is dat PICO B veel meer onzekerheid met zich meebrengt dan PICO A.

Aanpassingen van de analyse door het Zorginstituut

Het Zorginstituut heeft drie belangrijke wijzigingen gedaan in het model. Dit zijn wijzigingen naar aanleiding van kritiekpunten die zijn ontstaan nadat de registratiehouder alle verzoeken van het Zorginstituut had uitgevoerd. De wijzigingen zijn als volgt:

- In de sotatercept-arm worden de transitiekansen van week 12-24 gedurende de hele levensloop aangehouden. Daarmee blijven patiënten over de tijd gemiddeld stabiel. In de controle-arm (placebo en selexipag) wordt aangenomen dat patiënten na 108 weken niet meer kunnen verbeteren en daarmee voornamelijk verslechteren over de tijd.
- De initiële verdeling van de patiënten over de gezondheidstoestanden zijn in beide PICO's aangepast. In PICO A is het percentage patiënten in de low risk gezondheidstoestand op 0% gezet; in PICO B is dat bij de percentages van low risk en high risk gedaan. Hiermee sluiten de verdelingen in het model beter aan op de PICO's.
- De dubbeltelling van de impact van intraveneuze/subcutane toediening van prostacyclines op de kwaliteit van leven is verwijderd.

In onderstaande tabel zijn de resultaten van de aangepaste analyse weergegeven.

Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse na aanpassingen van het Zorginstituut (probabilistisch)

PICO A	Sotatercept	Placebo	Incrementeel
Levensjaren	10,77 (9,03 – 12,65)	4,94 (4,51 – 5,58)	5,82 (4,52 – 7,07)
QALY's	8,85 (7,28 – 10,56)	3,23 (2,78 – 3,90)	5,62 (4,50 – 6,66)
Totale kosten	€2.105.200	€634.203	€1.470.997 (€1.170.848 - €1.837.059)
ICER			€261.806
iNMB			-€1.021.504
Benodigd kortingspercentage			75%
PICO B	Sotatercept	Selexipag	Incrementeel
Levensjaren	10,86	6,02	4,84
QALY's	8,93	4,25	4,68
Totale kosten	€1.927.293	€696.283	€1.231.010
ICER			€263.176
iNMB			-€856.808
Benodigd kortingspercentage			62%

Weging en oordeel van het Zorginstituut

Sotatercept is het eerste middel dat de oorzaak van PAH - verdikking van de wand van de longslagaders en haar vertakkingen - aanpakt. Twee van de drie studies zijn vanwege grote effecten om ethische redenen vroegtijdig gestopt. Vooral als gevolg van deze relatief korte follow-up is het modelleren van de lange termijn complex geworden.

De analyse geeft de resultaten weer voor patiënten met een relatief lange ziektegeschiedenis, doordat het gebaseerd is op de STELLAR en ZENITH studie. Er bestaat onzekerheid over de vertaling van de resultaten naar patiënten met een recentere diagnose. Dit is het gevolg van het, om begrijpelijke redenen, niet meenemen van de HYPERION studie. Aangezien de overleving in de controle-armen van HYPERION en STELLAR vergelijkbaar is, en ook de relatieve effecten van sotatercept op verschillende uitkomsten vergelijkbaar zijn tussen de studies, is het Zorginstituut van mening dat de kosteneffectiviteit van de base case zonder HYPERION-data bij benadering ook van toepassing is op patiënten met een diagnose in het voorgaande jaar.

Door de beperkingen in de data is de analyse van PICO B erg complex geworden. Het Zorginstituut heeft – ondanks de verscheidene pogingen en medewerking van de registratiehouder om in PICO B tot een klinisch plausibele uitkomst te komen – onvoldoende vertrouwen in deze analyse voor de besluitvorming. Het is namelijk onvoldoende duidelijk of niet alleen de richting, maar ook de geschatte omvang van het overlevingsverschil plausibel en statistisch valide is. In PICO A heeft het Zorginstituut daarentegen wél voldoende vertrouwen. Zorginstituut is dan ook van mening dat PICO A gebruikt dient te worden voor de besluitvorming, met de daarin doorgevoerde wijzigingen. Het Zorginstituut acht dit tevens acceptabel doordat de patiëntenpopulaties van PICO A en PICO B elkaar grotendeels overlappen.

Ondanks de eerder genoemde onzekerheden, heeft het Zorginstituut voldoende vertrouwen in de uitkomsten van PICO A na aanpassingen van het Zorginstituut. De effectiviteitsschattingen sluiten daarin aan op wat er in de klinische studies geobserveerd is, en op wat er verwacht kan worden in de toekomst. Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van PICO A na aanpassing van het Zorginstituut van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Eindconclusie

De ICER die het Zorginstituut heeft berekend is €261.806 per gewonnen QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 is sotatercept niet kosteneffectief ten opzichte van placebo (als toevoeging aan de huidige standaardtherapie). De prijs van sotatercept moet met 75% dalen zodat de ICER onder de referentiewaarde uitkomt.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 augustus 2027.

Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

Methodiek

1. PICO's

In **tabel 1** staan de twee PICO's beschreven die het Zorginstituut meeneemt in de beoordeling. In PICO A wordt sotatercept vergeleken met placebo; in PICO B is selexipag de vergelijkende behandeling. De registratiehouder had ook een derde PICO aangeleverd, waarin met de prostacycline infuuspomp werd vergeleken. Voor patiënten in middelmatig risico (WHO FC II en III) kan de pomp worden ingezet bij achteruitgang of risico op sterfte, maar uit cijfers blijkt dat het in de praktijk nauwelijks gebeurt. Omdat het Zorginstituut daarom de prostacycline infuuspomp niet als vergelijkende behandeling ziet (zie FT-rapport), wordt deze PICO verder niet beschreven in dit rapport.

Tabel 1 PICO van de kosteneffectiviteitsanalyse volgens de registratiehouder.

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met bevestigde pulmonale arteriële hypertensie met WHO Functionele Klasse II, III of IV: A: Patiënten die worden behandeld met duale therapie (ERA en PDE5 remmer/riociguat) of triple therapie (ERA, PDE5-remmer/riociguat en een prostacycline infuuspomp) en WHO FC II, III of IV en geen laag risico bereikt hebben. B: Patiënten die worden behandeld met duale therapie (ERA en PDE5 remmer/riociguat) en WHO FC II of III, middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico en een stabiele of langzaam verslechterende ziekte hebben.
Interventie	A: Sotatercept (Winrevair®) als toevoeging op duale óf triple achtergrondtherapie: ERA + PDE5i (+ PCA/PRA) B: Sotatercept (Winrevair®) als toevoeging op duale achtergrondtherapie: ERA + PDE5i
Vergelijkende behandeling	A: Placebo als toevoeging op duale (ERA en PDE5i) of triple achtergrondtherapie: ERA + PDE5i + PCA/PRA B: Orale prostacycline receptor agonist (selexipag) als toevoeging op duale achtergrondtherapie: ERA + PDE5i
Uitkomsten	Levensjaren QALYs Totale kosten Incrementele kosten per gewonnen QALY
Tijd	Levenslange tijdshorizon
Setting	Sotatercept wordt voorgeschreven door een medisch specialist en kan, na training, door de patiënt zelf thuis worden toegediend middels subcutane injectie.

WHO = World Health Organization; ERA = endotheline-receptor antagonist; PDE5i = fosfodiesterase-5 remmer; PCA/PRA = prostacycline receptor antagonist

Onderstaande klinische studies, waarin sotatercept is onderzocht, vormen de basis van het model:

- **STELLAR**: een multicenter dubbelblinde fase 3 studie waarbij volwassenen met PAH functionele klasse II of III die een stabiele achtergrondtherapie kregen, willekeurig werden toegewezen aan sotatercept of placebo. De achtergrondtherapie bestond uit mono-, duale- of triple therapie. 163 patiënten kregen sotatercept en 160 patiënten kregen placebo.
- **ZENITH**: multicenter, dubbelblind, fase 3 onderzoek met patiënten met PAH functionele klasse III of IV, met een hoog risico op overlijden binnen 1 jaar, die de maximaal verdraagbare dosis van de achtergrondtherapie kregen. De achtergrondtherapie bestond uit duale of triple therapie. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan sotatercept of een placebo.

2. Modelstructuur

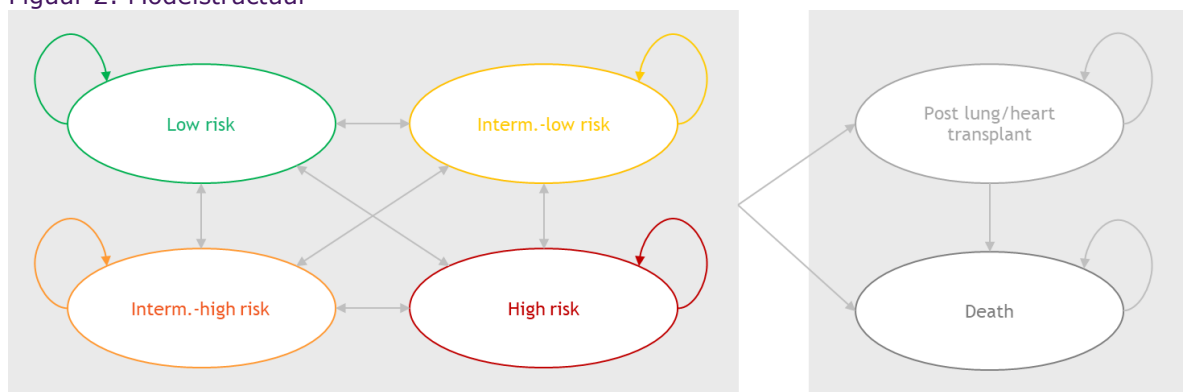
Er is gebruik gemaakt van een Markov model, met gezondheidstoestanden op basis van een 4-strata risicomodel: laag-risico, middelmatig laag-risico, middelmatig hoog-risico, hoog-risico, post (hart)long transplantatie en dood. De criteria van het 4-strata risicomodel zijn weergegeven in **figuur 1**. In **figuur 2** is de modelstructuur weergegeven.

Figuur 1: 4-risicostrata classificering volgens de ECS/ERS richtlijn^[3]

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

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

Figuur 2: Modelstructuur



3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Aan de start van het model zit bij PICO A 19,3% in het laag risico, 30,6% in het middelmatig-laag risico, 43,6% in middelmatig-hoog risico, en 6,5% in hoog risico stadium. Bij PICO B is de verdeling als volgt: 29,6% laag risico, 44,2% middelmatig-laag risico, 25,2% middelmatig-hoog risico en 0,9% hoog risico. Het model is primair gebaseerd op de STELLAR-studie en de ZENITH-studie.^[1, 2] Deze studies zijn gebruikt om de verschuiving van patiënten tussen de gezondheidstoestanden te bepalen. De overleving en transplantatiekansen in iedere gezondheidstoestand zijn afkomstig uit het COMPERA-register.^[4] Dit is een prospectief, multicenter, Europees PAH-register.

Sotatercept als toevoeging op onderhoudstherapie werkt doordat de vaatwand minder verdikt. Dit maakt dat patiënten langer in dezelfde risicogroep blijven of naar een lagere risicogroep gaan in vergelijking met placebo of selexipag. Hoe lager het risicostadium, hoe beter de algehele overleving.

4. Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder STELLAR en ZENITH als uitgangspunt genomen (**tabel 2**). In deze studies is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst. Deze vragenlijst werd afgenomen op twee meetmomenten: baseline en na 24 weken. Het Nederlandse tarief is toegepast.

Tabel 2: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten en disutiliteiten.

Gezondheidstoestand	Utiliteit (SE)
Laag risico	0,857 (0,01)
Middelmatig-laag risico	0,764 (0,01)
Middelmatig-hoog risico	0,702 (0,01)
Hoog risico	0,560 (0,04)
Post-longtransplantatie	0,857 (0,01)
IV-infusie middels pomp (continue duur afhankelijk van behandelingschema)	0,307 (0,061)
SC-infusie middels pomp (continue duur afhankelijk van behandelingschema)	0,307 (0,061)
Ziekenhuisopname (per event)	0,105 (0,021)
Long-/harttransplantatie (per event)	0,105 (0,021)

Disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen zijn niet in deze tabel weergegeven maar zitten wel in het model.

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van intraveneuze/subcutane infusie, bijwerkingen, ziekenhuisopnames en long-harttransplantaties toegepast. De incidentie van bijwerkingen is gebaseerd op de STELLAR-studie.^[1]

5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. De analyse is uitgevoerd vanuit een maatschappelijk perspectief, wat betekent dat naast geneesmiddelenkosten ook kosten zoals productiviteitsverliezen, mantelzorg-, reis-, en indirect medische kosten worden meegenomen.

6. Validatie

De modelstructuur komt overeen met eerdere modellen binnen dit ziektegebied. Het model is gepubliceerd en gevalideerd met vijf Nederlandse klinische experts die zich allemaal konden vinden in de modelstructuur. De inputgegevens aangaande de extrapolaties, aannames omtrent medicijngebruik per risicogroep, zorggebruik, ziekenhuisopnames, transplantaties, kwaliteit van leven en productiviteitsverliezen zijn gevalideerd met dezelfde experts. Verschillende uitkomsten rondom lange termijn overleving zijn voorgelegd aan klinische experts. Tevens zijn de modeluitkomsten vergeleken met gegevens uit het COMPERA-register.

7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse, een probabilistische analyse, scenarioanalyses en *value of information (VOI) analyses* uitgevoerd volgens de richtlijn voor economische evaluaties. Daarnaast heeft de registratiehouder scenarioanalyses uitgevoerd die voor dit specifieke model relevant zijn. Het Zorginstituut acht de volgende uitgevoerde scenarioanalyses in ieder geval relevant:

- Geen stop op risicoverbetering. In de base case wordt aangenomen dat na week 108 individuele patiënten niet meer in risicoklasse kunnen verbeteren. Deze grens is gehanteerd omdat er tot 108 weken gegevens verzameld zijn. Aangezien er mogelijk nog wel over een langere termijn individuele verbetering optreedt, is in een scenario

onderzocht wat de impact daarvan is. In dat scenario wordt aangenomen dat patiënten in beide armen over de hele levensloop kunnen verbeteren.

- Afbouwen van de PCA-pomp. In de base case wordt aangenomen dat als patiënten eenmaal gebruik maken van de PCA-pomp, dit niet wordt afgebouwd wanneer zij in risicoklasse verbeteren. Zij blijven dus levenslang de pomp gebruiken. Er is namelijk (nog) geen bewijs dat de pomp afgebouwd kan worden bij een verbetering in risicoklasse, maar op basis van het werkingsmechanisme is te beredeneren dit in de toekomst wel mogelijk is.

Resultaten PICO A: vergelijking met placebo

1. Base case analyse

De ziektelast bedraagt 0,86 voor PICO A en daarmee is een referentiewaarde van €80.000 van toepassing.

De totale effecten, kosten, ICER en iNMB van PICO A zijn weergegeven in **tabel 3**. De incrementele kosten worden hoofdzakelijk door de geneesmiddelenkosten van sotatercept gedreven. De verdeling van patiënten over de tijd wordt weergegeven in **figuur 3**.

De probabilistische ICER van sotatercept in vergelijking met placebo bedraagt €385.909 per gewonnen QALY. De deterministische ICER bedraagt €397.457 per gewonnen QALY. De kans dat sotatercept kosteneffectief is in vergelijking met placebo tegen een referentiewaarde van €80.000 is 0%. In **figuur 4 en 5** zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.

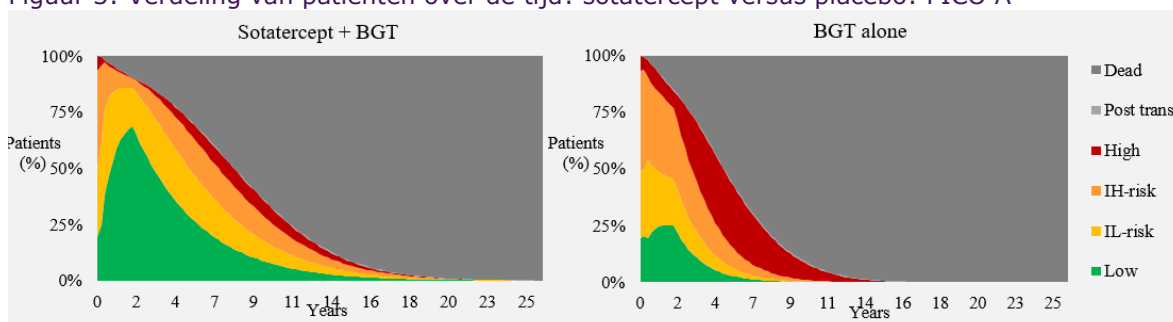
Tabel 3: Incrementele effecten en kosten van behandeling met sotatercept versus placebo (1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten): PICO A

	Sotatercept	Placebo	Incrementeel
Effecten			
Levensjaren	7,84 (6,41 - 9,59)	5,11 (4,66 - 5,88)	2,73 (1,88 - 3,58)
Levensjaren per gezondheidstoestand			
Low risk	3,71 (1,89 - 6,54)	0,95 (0,42 - 1,99)	2,76 (1,25 - 3,85)
Interm.-low risk	2,07 (1,17 - 3,47)	0,88 (0,55 - 1,33)	1,19 (0,48 - 1,60)
Interm.-high risk	1,47 (0,71 - 2,58)	1,49 (1,06 - 2,08)	-0,01 (-0,24 - 0,35)
High risk	0,56 (0,12 - 1,23)	1,74 (1,33 - 2,07)	-1,18 (-0,64 - -0,51)
Post lung transplant	0,03 (0,02 - 0,07)	0,06 (0,04 - 0,09)	-0,03 (-0,02 - -0,02)
QALYs	5,94 (4,63 - 7,59)	3,23 (2,75 - 4,01)	2,70 (1,88 - 3,58)
Kosten			
Zorgkosten	€1.512.214 (€1.172.914 - €1.939.842)	€492.263 (€372.416 - €639.507)	€1.019.952 (€800.498 - €1.300.335)
Waarvan geneesmiddelen	€1.332.000 (€1.051.627 - €1.684.847)	€294.401 (€238.354 - €363.434)	€1.037.599 (€813.273 - €1.321.414)
Waarvan niet sotatercept	€307.541 (€235.223 - €397.559)	€294.401 (€238.354 - €363.434)	€13.140 (-€3.131 - €34.125)
Productiviteitskosten	€12.207 (€8.586 - €21.098)	€8.492 (€7.113 - €11.285)	€3.715 (€1.473 - €9.813)
Mantelzorgkosten	€59.383 (€45.800 - €76.118)	€48.498 (€38.721 - €59.659)	€10.885 (€7.079 - €16.459)

Totaal	€1.674.285 (€1.374.285 - €2.057.608)	€630.708 (€552.708 - €722.626)	€1.043.576 (€821.577 - €1.334.982)
Incrementele kosten per gewonnen QALY (ICER)	€385.909*		
Incremental net monetary benefit (iNMB)	-€827.240		

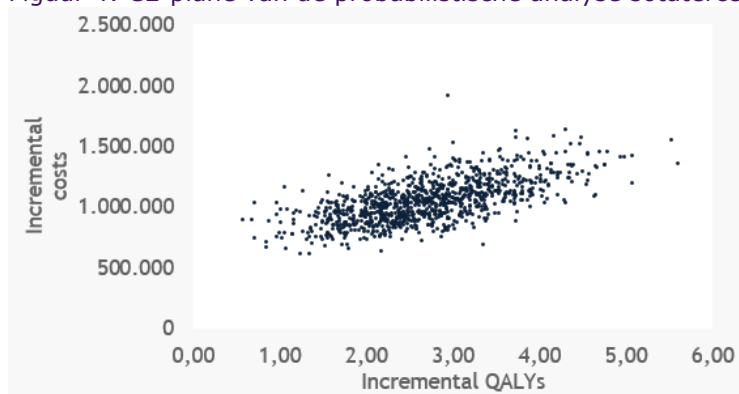
*Het benodigde kortingspercentage bedraagt bij deze ICER 81% (berekend door het Zorginstituut)

Figuur 3: Verdeling van patiënten over de tijd: sotatercept versus placebo: PICO A

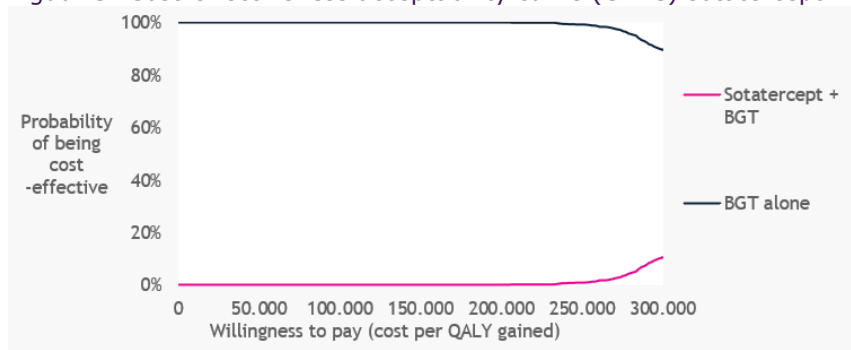


BGT = achtergrondtherapie; IH = middelmatig hoog; IL = middelmatig laag

Figuur 4: CE-plane van de probabilistische analyse sotatercept versus placebo, PICO A



Figuur 5: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) sotatercept versus placebo, PICO A

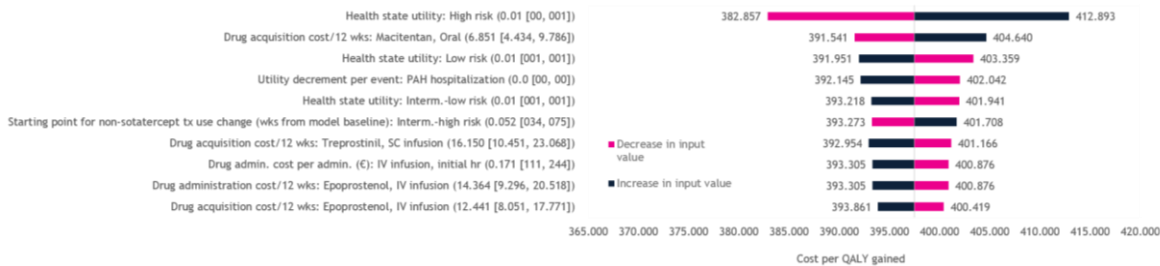


BGT = achtergrondtherapie, QALY = Quality-Adjusted Life Year

2. Deterministische onzekerheidsanalyses

In **figuur 6** zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. De utiliteiten en de kosten van macitentan hebben de meeste impact op de ICER. Macitentan (een endotheline-receptor antagonist) is in alle risicogroepen de meest gebruikte en duurste endotheline-receptor antagonist voor de behandeling van PAH.

Figuur 6: Tornadodiagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse sotatercept versus placebo, zoals gerapporteerd door de registratiehouder: PICO A



BGT = achtergrondtherapie; AE = adverse event; PAH = pulmonale arteriële hypertensie

3. Scenarioanalyses

De resultaten van de belangrijkste scenarioanalyses staan weergegeven in **tabel 4**.

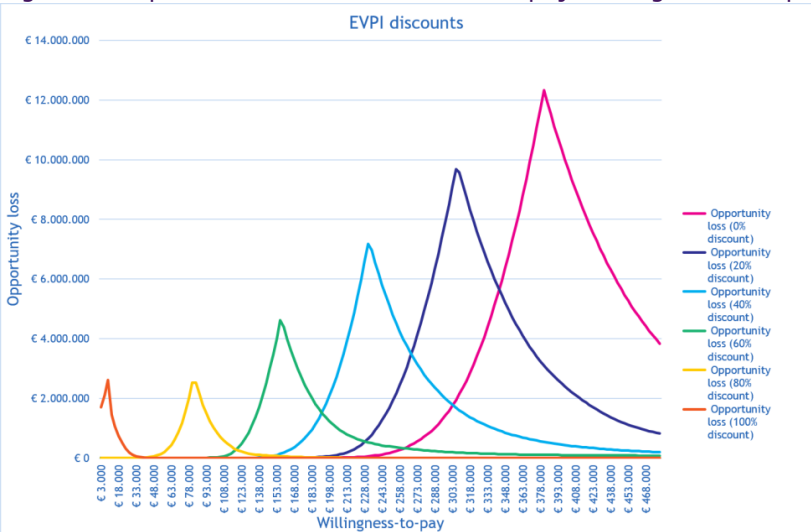
Tabel 4: Scenarioanalyses PICO A

Scenario	ICER	Incrementele kosten	Incrementele QALYs	Vershil t.o.v. base-case ICER
Base-case	€385.909	€1.043.576	2,70	
Geen stop op verbetering risicoklasse na 108 weken	€ 349.489	€1.383.615	3,96	-9%
Afbouwen PCA-pomp (bij 50% van de patiënten) na risicoverbetering uit hoog risico	€ 382.988	€1.046.807	2,73	-1%
Toevoeging HYPERION-data	€669.637	€901.090	1,35	+74%

4. Value Of Information (VOI) analyse

De populatie-EVPI bedraagt €0 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat er bij de huidige vraagprijs geen beslonzekerheid is (met betrekking tot wel/niet vergoeden). In **figuur 7** is de populatie-EVPI weergegeven bij verschillende prijskortingen.

Figuur 7: Populatie-EVPI als functie van de prijskorting sotatercept versus placebo: PICO A



Resultaten PICO B: vergelijking met selexipag

1. Base case analyse

De ziektelast bedraagt 0,82 voor PICO B en daarmee is een referentiewaarde van €80.000 van toepassing.

De totale effecten, kosten, ICER en iNMB zijn weergegeven in **tabel 5**. De verdeling van patiënten over de tijd wordt weergegeven in **figuur 8**.

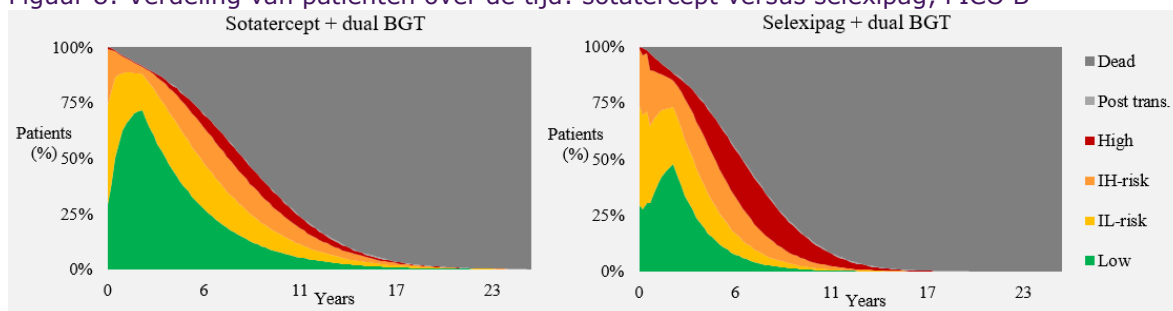
De probabilistische ICER van sotatercept in vergelijking met selexipag bedraagt €470.025 per gewonnen QALY. De deterministische ICER bedraagt €449.156 per gewonnen QALY. De kans dat sotatercept kosteneffectief is in vergelijking met selexipag tegen een referentiewaarde van €80.000 is 0%. In **figuur 10 en 11** zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.

Tabel 5: Incrementele effecten en kosten van behandeling met sotatercept versus selexipag (1,5% discontering voor effecten en 3% voor kosten): PICO B

	Sotatercept	Selexipag	Incrementeel
Effecten			
Levensjaren	7,84 (6,62 - 9,39)	6,12 (5,24 - 7,45)	1,72 (1,38 - 1,95)
Levensjaren per gezondheidstoestand			
Low risk	3,95 (2,09 - 6,74)	1,89 (0,89 - 3,83)	2,07 (1,20 - 2,91)
Interm.-low risk	2,04 (1,10 - 3,42)	1,49 (0,90 - 2,46)	0,55 (0,20 - 0,95)
Interm.-high risk	1,32 (0,59 - 2,27)	1,49 (0,73 - 2,79)	-0,17 (-0,14 - -0,52)
High risk	0,50 (0,11 - 1,03)	1,21 (0,43 - 1,90)	-0,71 (-0,32 - -0,87)
Post lung transplant	0,03 (0,01 - 0,05)	0,05 (0,03 - 0,07)	-0,02 (-0,01 - -0,02)
QALYs	6,01 (4,80 - 7,59)	4,24 (3,32 - 5,58)	1,77 (1,48 - 2,01)
Kosten			
Zorgkosten	€1.368.235 (€1.159.990 - €1.633.352)	€545.232 (€395.888 - €716.356)	€823.002 (€764.102 - €916.995)
Waarvan geneesmiddelenkosten	€1.246.001 (€1.081.132 - €1.451.796)	€392.017 (€305.846 - €490.560)	€853.984 (€775.286 - €961.236)
Productiviteitskosten	€11.286 (€7.922 - €20.376)	€12.095 (€9.150 - €16.147)	-€809 (-€1.228 - €4.229)
Mantelzorgkosten	€58.674 (€46.330 - €72.878)	€52.842 (€41.749 - €66.020)	€5.832 (€4.581 - €6.858)
Totaal	€1.525.825 (€1.353.846 - €1.734.809)	€691.936 (€592.464 - €804.307)	€833.889 (€761.382 - €930.502)
Incrementele kosten per gewonnen QALY (ICER)		€470.025*	
Incremental net monetary benefit (iNMB)		-€659.683	

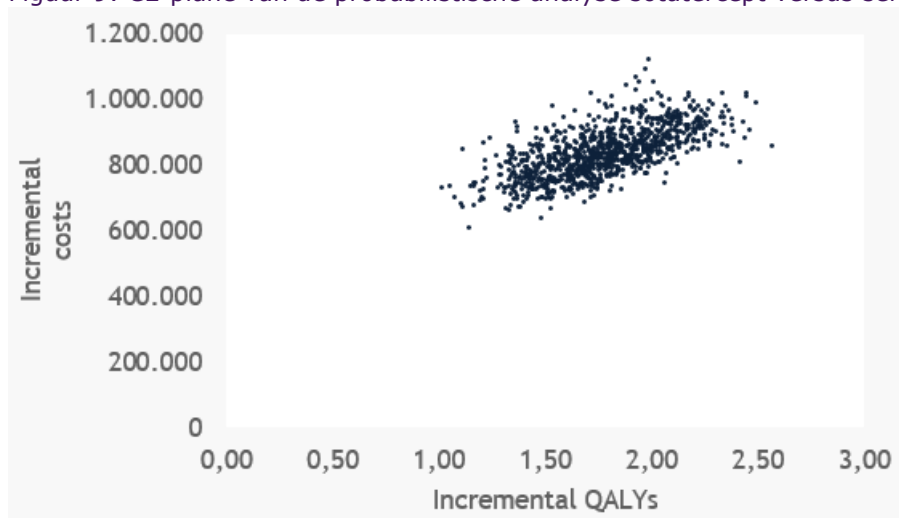
*Het benodigde kortingspercentage bedraagt bij deze ICER 67% (berekend door het Zorginstituut)

Figuur 8: Verdeling van patiënten over de tijd: sotatercept versus selexipag, PICO B



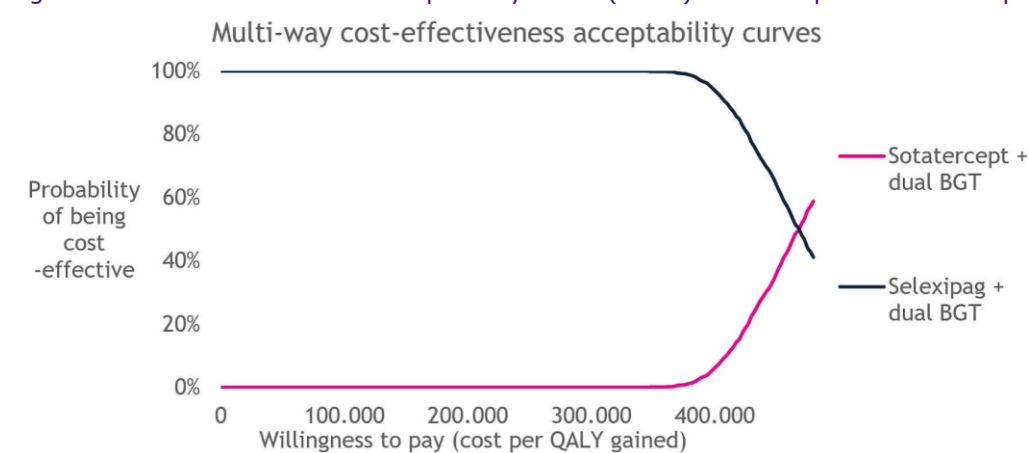
BGT = achtergrondtherapie; IH = middelmatig hoog; IL = middelmatig laag

Figuur 9: CE-plane van de probabilistische analyse sotatercept versus selexipag, PICO B



BGT = achtergrondtherapie, QALY = Quality-Adjusted Life Year

Figuur 10: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) sotatercept versus selexipag, PICO B

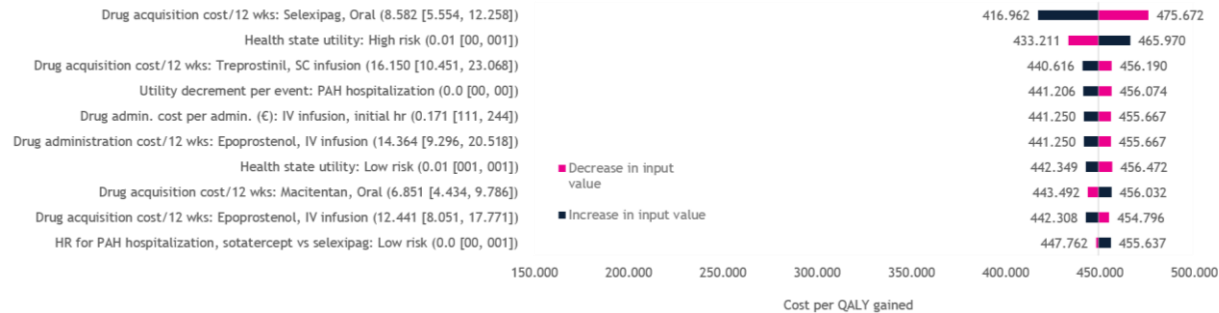


BGT = achtergrondtherapie, QALY = Quality-Adjusted Life Year

2. Deterministische onzekerheidsanalyses

In **figuur 11** zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. De kosten van selexipag en de utiliteit van de gezondheidstoestand hoog risico hebben de meeste impact op de ICER.

Figuur 11: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse sotatercept versus selexipag, zoals gerapporteerd door de registratiehouder: PICO B



3. Scenarioanalyses

De resultaten van de belangrijkste scenarioanalyses staan weergegeven in **tabel 6**.

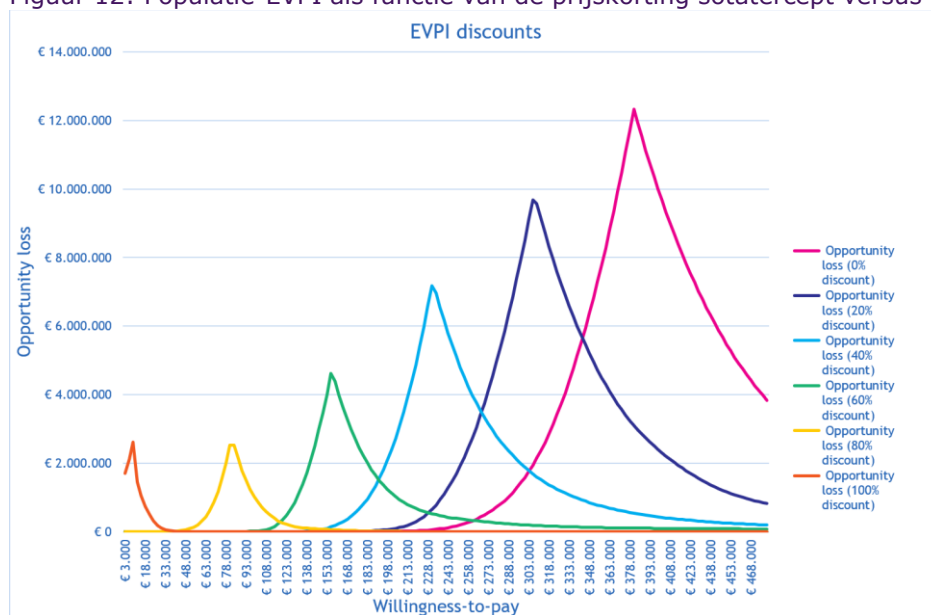
Tabel 6: Scenarioanalyses PICO B (deterministisch).

Scenario	ICER	Incrementele kosten	Incrementele QALYs	Verskil t.o.v. base-case ICER
Base-case	€449.156	€802.644	1,79	
Geen stop op verbetering risicoklasse na 108 weken	€595.569	€1.019.405	1,71	+33%
Afbouwen PCA-pomp (bij 50% van de patiënten) na risicoverbetering uit hoog risico	€455.751	€808.934	1,77	+1%
Toevoeging HYPERION-data	€527.456	€733.944	1,39	+17%

4. Value Of Information (VOI) analyse

De populatie-EVPI bedraagt €0 bij de huidige vraagprijs. Dit betekent dat er bij de huidige vraagprijs geen beslisonzekerheid is (met betrekking tot het wel/niet vergoeden). Bij een kosteneffectieve prijs is er echter wél beslisonzekerheid. In **figuur 12** is de populatie-EVPI weergegeven bij verschillende prijskortingen.

Figuur 12: Populatie-EVPI als functie van de prijskorting sotatercept versus selexipag: PICO B



Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

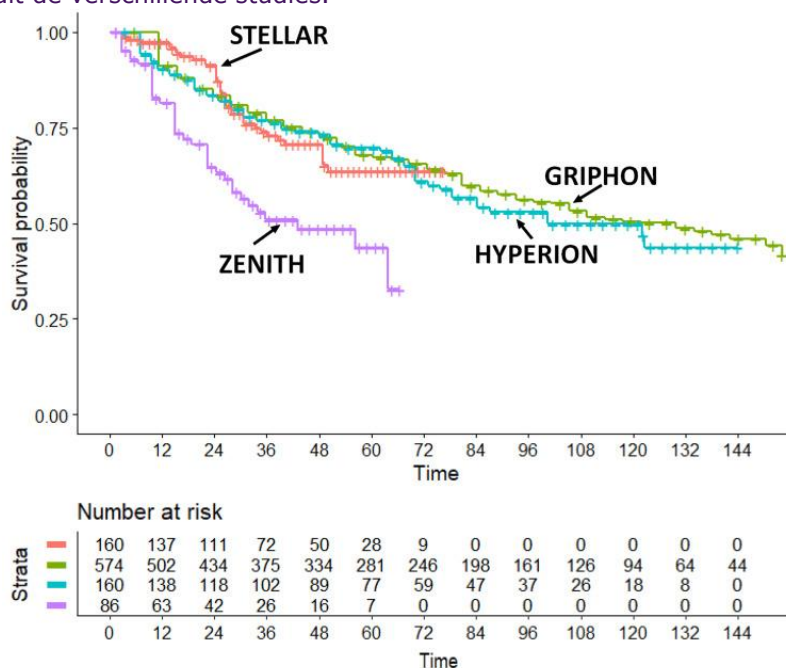
De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Belangrijke discussiepunten die tijdens de beoordeling voldoende zijn afgehandeld, staan onderaan onder een apart kopje vermeld.

1. PICO

Major

- Het is onzeker of de kosteneffectiviteit voor de gehele patiëntenpopulatie valide is die in aanmerking komt voor sotatercept. De oorzaak hiervan ligt in de studies die de basis leggen voor het model, namelijk STELLAR en ZENITH. In deze twee studies hadden patiënten gemiddeld respectievelijk 8,8 en 7,7 jaar de diagnose PAH. Dit resulteert erin dat het model een patiëntenpopulatie met een relatief lange ziektegeschiedenis reflecteert. De vergoedingsaanvraag betreft echter ook patiënten die recenter gediagnosticeerd zijn (maar die al wel een eerstelijnsbehandeling krijgen). Deze patiënten zijn vertegenwoordigd in HYPERION: de klinische studie waarin sotatercept onderzocht is bij patiënten die maximaal een jaar de diagnose hadden. Idealiter was HYPERION ook opgenomen in het model. Deze studie is immers ook meegenomen in het farmacotherapeutisch rapport. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder daarom verzocht om HYPERION toe te voegen in een scenario door de gegevens van de drie studies te poolen. Dit scenario laat zien dat de ICER bij PICO A flink hoger wordt, wat wordt veroorzaakt door de gewijzigde transitiekansen: €669.637 (in plaats van €385.909, PICO A). Bij PICO B is de impact minder groot doordat er een handmatige correctie is toegepast op de relatieve effectiviteit (zie beschrijving in paragraaf '8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses' in deze bijlage). In PICO B is de ICER bij opname van HYPERION €527.456 (in plaats van €449.156). Deze grote en negatieve impact op de kosteneffectiviteit wordt voornamelijk veroorzaakt door de studie-opzet van HYPERION. In HYPERION stapten patiënten op basis van relatief milde criteria over naar de open label extensiestudie. Doordat deze criteria zo mild waren, stapten veel patiënten al over voordat er zich een verandering in risicoklasse voordeed wat de basis is van het gebruikte Markov model. Tevens is het zo dat dit in de controle-arm vaker gebeurde dan in de interventie-arm waardoor er in de controle-arm een relatief fitte populatie overbleef wat voor vertekening van de transitiekansen zorgde. De registratiehouder beargumenteert dan ook dat er geen conclusies kunnen worden verbonden aan de uitkomsten van dit scenario. Het Zorginstituut is het hier mee eens.
Het gevolg hiervan is wel dat het onzeker is of de kosteneffectiviteit van sotatercept bij incidentie patiënten vergelijkbaar is met wat er nu gemodelleerd wordt. Echter, er zijn geen aanwijzingen dat HYPERION-patiënten een ander beloop van de ziekte hebben. Dit wordt ondersteund door een survivalgrafiek waarin de controle armen van o.a. STELLAR en HYPERION zijn weergegeven door Messori et al. (zie **figuur 13** hieronder).^[5] Deze studies includeerden beide patiënten met risicoklasse II-III en laten een vergelijkbare overleving zien. Daarnaast zien we dat meerdere effectiviteitsparameters in dezelfde lijn liggen als in STELLAR en ZENITH, ondanks korte follow-up en relatief makkelijke overstap naar de open label extensiestudie. Het effect op de primaire uitkomst 'tijd tot klinische verslechtering' is vergelijkbaar tussen HYPERION (HR 0,24 95% BI: 0,14-0,41) en STELLAR (HR 0,16 95% BI: 0,08-0,35). Hetzelfde geldt voor de ziekenhuisopnames (HYPERION: RR 0,21 (95% BI: 0,06-0,73); STELLAR: RR 0,07 (95% BI: 0,00-1,14) en ZENITH RR 0,19 (95% BI: 0,09-0,37).
Het Zorginstituut is daarom van mening dat de gepresenteerde kosteneffectiviteit van de base case zonder HYPERION bij benadering ook van toepassing is op patiënten met een relatief korte ziektegeschiedenis.

Figuur 13: Kaplan-Meier curves van gegenereerde individuele patiëntgegevens van de controle-armen uit de verschillende studies.^[5]



Minor

N.v.t.

2. Modelstructuur

N.v.t.

3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Major

- Het Zorginstituut merkt op dat de verdeling van de patiënten over de risicoklassen aan het begin van de tijdshorizon niet goed aansluit op de PICO's. Zo bevat model A aan de start van het model patiënten met een laag risico, terwijl het hier op basis van de geformuleerde PICO patiënten betreft die geen laag risico bereikt hebben. PICO B betreft patiënten met een middelmatig-laag of middelmatig-hoog risico maar in model B zitten ook patiënten met een laag risico en een hoog risico. Wanneer deze patiënten uit het model worden gehaald, conform de geformuleerde PICO's, worden de ICER's lager:
 - o PICO A: €388.996 in plaats van €397.457 (deterministisch)
 - o PICO B: €362.784 in plaats van €449.156 (deterministisch)
 Deze aangepaste ICER's sluiten beter aan op de Nederlandse praktijk.
- Het Zorginstituut maakt zich zorgen over de klinische plausibiliteit van het gemodelleerde ziekteverloop en de duur van het behandelings-effect over tijd. De registratiehouder paste in de eerdere versie van het model de transitiekansen van week 12-24 toe gedurende de rest van de levensloop waarin de patiënt op de behandeling bleef. Deze transitiekansen zijn een mix van patiënten die verslechteren, patiënten die verbeteren en patiënten die in dezelfde gezondheidstoestand blijven. Deze mix vertaalde zich onderaan de streep in een ongeveer constante verdeling van de patiënten over de gezondheidstoestanden over de tijd, wanneer sterfte uit wordt gezet in het model. Het Zorginstituut was hier onzeker over en heeft de registratiehouder verzocht om dit beter te onderbouwen en eventueel aan te passen. De registratiehouder heeft in reactie hierop gegevens van SOTERIA van 108 weken toegevoegd waarin is te zien dat het percentage 'verbeterde+stabiele' patiënten stabiel is gebleven in die periode. Op basis hiervan heeft de registratiehouder in de base case de transitiekansen van verbetering na 108 weken

als het ware uitgezet. Na 108 weken blijven de transitiekansen van stabiel en verslechteren doorlopen over de gehele tijdshorizon. Daarmee verandert de constante verdeling van de patiënten over de tijd naar meer verslechtering. Wanneer alle transitiekansen van week 12-24 levenslang worden toegepast, veranderen de ICER's als volgt:

	Transitiekansen van week 12-24 blijven de hele tijdshorizon toegepast worden	Na 108 weken stop op verbetering (huidige base case registratiehouder)
PICO A	€349.489	€385.909
PICO B	€587.887	€470.025

Op basis van het werkingsmechanisme en de nieuw aangeleverde resultaten uit SOTERIA, is het Zorginstituut van mening dat de sotatercept-arm in de base case, waarbij na 108 weken de verslechtering de overhand neemt, te conservatief gemodelleerd is. Sotatercept is het eerste geneesmiddel dat een effect heeft op de oorzaak van PAH. Het zorgt ervoor dat de bloeddruk daalt doordat de vaatwanden niet verdikken, wat betekent dat het ziekteprogressie vertraagt en mogelijk zelfs stopt. Het Zorginstituut is dan ook van mening dat in de sotatercept-arm de transitiekansen over de gehele tijdshorizon toegepast mogen worden.

Bij de controle-arm (best ondersteunende zorg + placebo/selexipag) geldt echter het tegenovergestelde. Deze middelen verliezen in de praktijk over tijd aan effectiviteit doordat het alleen de vaten wijder maakt maar niet de verdikking van de vaten voorkomt. Het Zorginstituut is van mening dat de uitkomsten van de huidige base cases, waarin na 108 weken de kansen op verbetering uit worden gezet, wél plausibel zijn voor de controle-armen.

Het Zorginstituut heeft daarom de transitiekansen aangepast in de sotatercept-arm en niet in de controle-arm. In de sotatercept-arm blijven de transitiekansen over de hele tijdshorizon toegepast worden en bij de controle-arm wordt een stop op verbetering na 108 weken gehanteerd. De probabilistische resultaten zijn als volgt:

- PICO A: €261.806
- PICO B: €263.176

Ter informatie, om de vergelijkbaarheid van meerdere scenario's met elkaar te borgen, heeft het Zorginstituut deze aanpassing ook toegepast op het scenario waarin de HYPERION-data zijn opgenomen (zie paragraaf '1. PICO' van deze bijlage). De ICER's van dat scenario veranderen daarmee als volgt: PICO A €316.095 (in plaats van €669.637); PICO B €267.721 (in plaats van €527.456).

Minor

- Het Zorginstituut is onzeker over eventuele vertekening die kan optreden bij het toepassen van externe data voor het schatten van de overleving. De registratiehouder heeft de overleving per gezondheidstoestand geschat met gereconstrueerde Kaplan-Meier data uit het COMPERA-register. Het COMPERA-register is een Europese database voor pulmonale hypertensie patiënten, die is opgericht in 2007. De patiëntenpopulatie van STELLAR en ZENITH is naïef vergeleken met dit register. Verschillen in patiëntkenmerken, inclusiecriteria, meetmethoden en behandelstandaard (bijvoorbeeld verbeteringen in zorg ten tijde van inclusie voor STELLAR of ZENITH versus COMPERA) kunnen de uitkomsten beïnvloeden. Echter is het Zorginstituut van mening dat dit een acceptabele manier is om algehele overleving mee te nemen in het model, aangezien er maar beperkte overlevingsdata beschikbaar is vanuit STELLAR, ZENITH en HYPERION. Het Zorginstituut gaat daarom akkoord met het gebruik van de COMPERA-gegevens.

4. Utiliteiten

Major:

- De registratiehouder heeft disutiliteiten voor intraveneuze en subcutane toediening toegepast van 0,307, waar het Zorginstituut zich niet in kan vinden. De basisutiliteiten van de gezondheidstoestanden zijn gemeten in de klinische registratiestudies waarin een

deel van de patiënten gebruik maakte van de prostacycline infuuspomp waardoor de impact daarvan op de kwaliteit van leven al in de schattingen opgenomen zit. Het Zorginstituut is dus van mening dat deze disutiliteiten zorgen voor een dubbeltelling van de impact van de toediening van de prostacycline infuuspomp.

De impact op de ICER's is als volgt:

- PICO A: €409.306 in plaats van €397.457 (deterministisch)
- PICO B: €469.583 in plaats van €449.156 (deterministisch)

Het Zorginstituut is daarom van mening dat de disutiliteit uit de base case gehaald moet worden.

5. Kosten

Minor

- De uitleg voor het berekenen van productiviteitsverliezen is erg summier. Ook na verzoek van het Zorginstituut om meer toelichting te geven is het nog steeds niet geheel duidelijk hoe de berekeningen zijn gedaan. Er wordt verwezen naar proporties productiviteitsverlies wat door middel van *mapping* vertaald zou zijn naar waardes per risicoklasse.

Tevens geeft de registratiehouder aan dat er gebruik is gemaakt van de *human capital* methode en de frictiekostenmethode: *'Voor de bepaling van productiviteitsverliezen (en -winsten) in het kosteneffectiviteitsmodel van sotatercept is gekozen voor de human-capital methode tijdens de eerste modeljaren, zolang de populatie in de lagere ziektestadia toeneemt, waarna wordt overgeschakeld op de frictiekostenmethode voor de kwantificering van productiviteitsverliezen.'* De registratiehouder heeft dit gedaan omdat de frictiekostenmethode geen rekening houdt met productiviteitswinst (alleen productiviteitsverlies).

Op basis van de richtlijn voor economische evaluaties zou in de base case analyse echter alleen de frictiekostenmethode gehanteerd moeten worden. Wanneer de kosten van de *human capital* methode uit het model worden gehaald, veranderen de ICER's als volgt:

- PICO A: €396.505 in plaats van €397.457 (deterministisch)
- PICO B: €449.774 in plaats van €449.156 (deterministisch)

Gezien de beperkte impact op de ICER en gezien het feit dat de ICER's hoger zijn bij het includeren van de *human capital* methode, gaat het Zorginstituut alsnog akkoord met de aanpak van de registratiehouder.

- Ook de uitleg omtrent de mantelzorgkosten was te summier. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder meer toelichting hierop gegeven, maar ook dat was erg summier. Tevens lijkt het aantal mantelzorguren, met name in de lagere WHO FC-klassen aan de hoge kant.

Wanneer de mantelzorgkosten uit het model worden gehaald, zijn de ICER's als volgt:

- PICO A: €393.391 in plaats van €397.457 (deterministisch)
- PICO B: €445.740 in plaats van €449.156 (deterministisch)

Gezien de relatief beperkte impact van de mantelzorgkosten en het feit dat de aanpak een conservatieve aanpak op de ICER's heeft, gaat het Zorginstituut akkoord met hoe dit gemodelleerd is.

6. Validatie

N.v.t.

7. Onzekerheidsanalyses

N.v.t.

8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

Major

- In de twee PICO's gebruikte de registratiehouder dezelfde effectiviteitsparameters voor de vergelijkende armen, waardoor in de output de toevoeging van placebo aan de achtergrondtherapie (vergelijkende arm PICO A) in evenveel levensjaren resulteerde als de toevoeging van selexipag (vergelijkende arm PICO B). Het is echter aannemelijk dat selexipag effectiever is dan placebo (zie FT-rapport). Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder daarom in PICO B (base case analyse) een indirecte vergelijking opgenomen waarin het effect van sotatercept t.o.v. selexipag is geschat door middel van een MAIC. Hierin zijn de gegevens van GRIPHON (studie selexipag) en STELLAR gebruikt. Ook is er een scenario toegevoegd op basis van een ongecorrigeerde Bucher ITC analyse.
- Het Zorginstituut is onzeker over de MAIC die de registratiehouder heeft uitgevoerd voor de vergelijking tussen sotatercept en selexipag. Er lijkt vooral een probleem te ontstaan door de manier waarop wordt omgegaan met de missende gegevens van selexipag voor het effect WHO FC klasse. Er waren voor de WHO FC klasse overall veel missende gegevens en meer in de placebogroep dan in de selexipag groep (96/571 voor selexipag versus 114/574 in placebo). Patiënten in de GRIPHON studie staken na een niet-fataal event van verslechtering. Aannemelijk is dat dit in het nadeel van selexipag is. Dit verklaart dat de MAIC geen verschil in effect laat zien tussen selexipag en placebo voor de verslechtering van WHO-FC klasse. Het is niet te zeggen hoe groot dit aandeel is en hoe het effect zich dan verhoudt ten opzichte van het effect van sotatercept. Biologisch en klinisch is het aannemelijk dat het effect van selexipag minstens beter is dan het effect van placebo (zie FT-rapport). Omdat dit van invloed is op de transitiekansen, heeft dit uiteindelijk ook invloed op de gevonden overlevingswinst voor selexipag. Wanneer deze resultaten worden gebruikt in het model, dan zijn de totale levensjaren in de selexipag-arm (PICO B) lager dan in de placebo-arm (PICO A), wat klinisch niet plausibel is.
- Ook in de beoordeling van NICE speelde dit issue.^[6] De *external assessment group* (EAG) heeft daarom de transitiekansen aangepast waarbij het geschatte relatieve risico van 63% uit de MAIC werden aangehouden. De registratiehouder heeft in PICO B van het Nederlandse dossier daarom ook het relatieve risico aangepast naar 63%, in lijn met de aanpassing van de EAG. Daarmee leidt selexipag tot een betere overleving dan placebo. De richting van dit effect is klinisch plausibeler. De modelaanpassingen die tot deze uitkomst leiden zijn echter complex, waardoor onvoldoende duidelijk is of niet alleen de richting, maar ook de geschatte omvang van het overlevingsverschil tussen selexipag en placebo plausibel en statistisch valide is.
- Hierdoor blijft ook het geschatte relatieve effect van sotatercept t.o.v. selexipag en daarmee de ICER onzeker. Omdat de aangepaste uitkomsten bovendien niet meer konden worden gevalideerd, heeft het Zorginstituut onvoldoende vertrouwen in de betrouwbaarheid van de geschatte effecten en de resulterende ICER van PICO B.

Minor

N.v.t.

Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld

In deze paragraaf worden belangrijke kritiekpunten beschreven die de registratiehouder heeft afgehandeld.

1. PICO B, waarin sotatercept met selexipag wordt vergeleken, was niet geheel juist doordat het patiënten met WHO FC-klasse IV bevatte. Echter, patiënten met klasse IV komen niet in aanmerking voor selexipag. De registratiehouder heeft daarom op verzoek van het Zorginstituut ZENITH uit PICO B verwijderd (want in ZENITH had 25,6% van de patiënten WHO FC-klasse IV).
2. In het model zaten patiënten levenslang op selexipag, terwijl in de praktijk patiënten hiermee stoppen wanneer ze starten met een prostacycline infuuspomp. De registratiehouder heeft dit aangepast: wanneer patiënten starten met een infuuspomp, wordt selexipag stopgezet.
3. De prostacycline infuuspomp leek niet goed ingebouwd te zijn in het model doordat het niet was gekoppeld aan de gezondheidstoestanden. Patiënten die eenmaal gebruik maken van de infuuspomp, kunnen daar op dit moment niet mee stoppen en gebruiken

het dus levenslang. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de base-case zodanig aangepast dat de infuuspomp gekoppeld is aan de gezondheidstoestanden. Daarbij is aangenomen dat alle patiënten in de hoog-risico gezondheidstoestand een infuuspomp ontvangen en deze levenslang behouden, ook wanneer zij verbeteren naar middelmatig-hoog of middelmatig-laag risico. De registratiehouder heeft, op verzoek van het Zorginstituut daarnaast een scenario toegevoegd waarin 50% van de patiënten uit de hogere risicoklasse de pomp kan afbouwen.

4. De registratiehouder maakte gebruik van overlevingsgegevens uit de COMPERA-studie van patiënten zonder comorbiditeiten. De studie liet echter ook gegevens zien van patiënten met comorbiditeiten. Aangezien een deel van de patiënten in STELLAR, ZENITH en HYPERION comorbiditeiten hadden, werd de registratiehouder verzocht de overlevingsgegevens hier voor te corrigeren. Daarnaast merkte het Zorginstituut op dat er een groot leeftijdsverschil zit tussen de risicogroepen in COMPERA. De registratiehouder werd daarom ook verzocht de overleving te corrigeren voor leeftijd. De registratiehouder heeft de Kaplan-Meier curves gedigitaliseerd en middels de Guyot-methode omgezet naar pseudo-IPD. Met behulp hiervan heeft de registratiehouder correcties voor comorbiditeiten en leeftijd gedaan.

5. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om meer informatie aan te leveren omtrent de utiliteiten, zoals:

- a. Hoe de utiliteiten per gezondheidstoestand zijn berekend,
- b. Meer informatie omtrent de spreiding rondom de utiliteiten aan te leveren,
- c. De patiëntenaantallen per utiliteitsschatting

De registratiehouder heeft een technisch rapport aangeleverd waarin bovenstaande informatie beschreven staat. Het Zorginstituut gaat akkoord met de aangeleverde informatie en de methode.

6. De registratiehouder is erg summier ingegaan op de validatie van de uitkomsten van het model. Er ontbrak een vergelijking van de overlevingsuitkomsten van het model met andere externe data. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om in ieder geval de overleving uit 10-jaarsoverlevingsstudie (GRIPHON + open label extensiestudie) van selexipag te vergelijken met de modeloutput.^[7] Dit heeft de registratiehouder uitgevoerd en daaruit blijkt dat het model de overleving na 5 jaar onderschat.

De registratiehouder geeft aan dat hier meerdere verklaringen voor zijn, namelijk:

- a. In het model (PICO B) wordt de effectiviteit van selexipag bepaald door een relatieve effectiviteit t.o.v. sotatercept aan te nemen. Doordat er in het model conservatieve aannames zijn doorgevoerd (zoals geen verbeteringen meer in risicoklasse na 108 weken), komt de overleving in beide armen relatief laag uit.
- b. De studie van McLaughlin et al. (GRIPHON + open label extensiestudie) bevat een selecte populatie doordat het alleen patiënten bevat die de dubbelblinde fase van de studie overleefd hebben en die de behandeling continueren. Patiënten die de behandeling stopten werden gecensureerd. Dit betreft dus een selecte populatie met een relatief gunstige prognose.

Het Zorginstituut is het met de registratiehouder eens dat er inderdaad geen goede vergelijking met GRIPHON gemaakt kan worden. Dit discussiepunt over de validatie vervalt daarmee.

7. Het Zorginstituut twijfelde of de onzekerheid rondom de transitiekansen was opgenomen in de PSA. De registratiehouder heeft in reactie hierop toegelicht dat de transitiekansen in de PSA zitten en heeft uitgelegd hoe dit is toegepast.

Referenties

1. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2023; 388: 1478-90. via 10.1056/NEJMoa2213558.
2. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. N Engl J Med 2025; 392: 1987-2000. via 10.1056/NEJMoa2415160.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022; 43: 3618-731. via 10.1093/eurheartj/ehac237.
4. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. J Heart Lung Transplant 2023; 42: 102-14. via 10.1016/j.healun.2022.10.003.
5. Messori A, Brunoro R, Paoli MG, et al. Sotatercept Versus Selexipag in Severe Pulmonary Arterial Hypertension: An Indirect Comparison of Efficacy Based on an Artificial-Intelligence Method That Reconstructed Patient-Level Data From Three Randomized Trials. Cureus 2026; 18: e103912. via 10.7759/cureus.103912.
6. NICE (2026). Sotatercept for treating pulmonary arterial hypertension - technology appraisal guidance. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1161/resources/sotatercept-for-treating-pulmonary-arterial-hypertension-pdf-2973530747836357>.
7. McLaughlin VV, Howard L, Elwing J, et al. (154) - 10-year Data on Oral Selexipag: Long-Term Survival, Safety, and Dosing Insights in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) from the GRIPHON Study and Its Open-Label Extension (OLE). The Journal of Heart and Lung Transplantation 2025; 44 via