

**Winrevair[®] (sotatercept)
w skojarzeniu z innymi terapiami
stosowanymi w leczeniu tętniczego
nadciśnienia płucnego**

Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.14.2025.3.MPK

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu
tętniczego nadciśnienia płucnego

healthquest.pl

Autorzy

████████████████████

████████████████████████████

████████████████

████████████████████

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

1. Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych aktualnej wersji programu lekowego PL B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia oraz ujednolicenie stosowanych nazw programu lekowego.

Ponadto proszę o zaktualizowanie analizy problemu decyzyjnego o dokument rekomendacji refundacyjnych wydanego przez niemiecką Agencję HTA G-BA 2025 pod dacie złożenia wniosku refundacyjnego oraz o informację o rozpoczętej ocenie przez brytyjską Agencję HTA NICE 2025.

Odpowiedź:

Dokument APD został zaktualizowany.

Do APD dodano opis rekomendacji refundacyjnej niemieckiej agencji G-BA 2025, oraz informację o rozpoczętej ocenie przez brytyjską Agencję HTA NICE 2025. Ponadto w APD uwzględniono również czeską rekomendację SUKL 2025 (rekomendacja jest informacją publiczną, ale dostęp do niej przez stronę internetową jest ograniczony).

Dokumenty zostały zaktualizowane o program lekowy B.31. Załączony Program Lekowy został opracowany przez Wnioskodawcę na podstawie załącznika do aktualnego Obwieszczenia refundacyjnego dotyczącego programu B.31 i uzgodniony z Ministerstwem Zdrowia w trakcie rundy konsultacyjnej.

Ponadto dokument APD został uzupełniony w zakresie rekomendacji i wytycznych klinicznych o publikację Kopeć 2024¹

2. Przedłożone analizy powinny zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (**§ 8 pkt 2 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W ramach analiz wnioskodawcy korzystano z opinii ekspertów, nie wskazując źródła oraz danych ekspertów. Proszę o zaktualizowanie analiz o dane identyfikujące autorów niepublikowanych analiz i ekspertyz, w tym imię, nazwisko, afiliacja zawodowa oraz zakres udziału eksperta w opracowaniu analizy. Ponadto, w analizie ekonomicznej wnioskodawca odwołuje się do Oryginalnego Raportu Technicznego, nie podając jednak odniesienia źródłowego ani nie załączając dokumentu. W celu weryfikacji założeń oraz kalkulacji przyjętych w modelu ekonomicznym, proszę o dostarczenie wspomnianego raportu.

Odpowiedź:

W ramach odpowiedzi na niniejsze pismo załączono dokument z danymi ekspertów, którzy wzięli udział w badaniu ankietowym.

- W odpowiednich miejscach w analizach farmakoekonomicznych wskazano, które oszacowania zostały wyliczone o zebrane wartości z ankiety wypełnionej przez ekspertów.
- Każdy ekspert otrzymał tę samą ankietę, z takim samym zestawem sześciu pytań, które zostały wypełnione w pełnym zakresie.
- Udział wszystkich ekspertów w odpowiedzi na pytania z ankiety był **jednakowy**.

¹ Kopeć G, Skride A, Ereminiene E, et al. Emerging therapies and new directions in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Kardiologia Polska* 2025;83(1):18-26. doi: 10.33963/v.phj.104053

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

- Odpowiedzi ekspertów następnie zostały zebrane i na ich podstawie szacowano niektóre z parametrów uwzględnionych w modelach. Na podstawie danych z ankiet oszacowano liczebność populacji (rozdział 2.2 oraz rozdział 2.5 w BIA Sotatercept 2025) i strukturę pacjentów otrzymujących dany lek w ramach terapii podstawowej dwu/trzylekowej (rozdział 2.3.6 w AE Sotatercept 2025 oraz rozdział 2.3.1 w BIA Sotatercept 2025).
- Ankieta, którą wypełniali eksperci przedstawiona jest w aneksie dołączonym do dokumentu BIA Sotatercept 2025 (rozdział 6 w BIA Sotatercept 2025). Wszystkie oszacowania na podstawie danych z ankiet przedstawiono w modelu AE Sotatercept.

Listę wraz z afiliacjami wspomnianych ekspertów przedstawiono w załączniku do niniejszego pisma.

W odpowiedzi na brakujący dokument, do pisma załączono również Oryginalny Raport Techniczny.

3. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy klinicznej nie uwzględniono przeglądu systematycznego Uddin 2024 oraz publikacji Johnson 2023 opublikowanych przed datą wyszukiwania badań w analizie wnioskodawcy.

Odpowiedź:

Zgodnie z uwagą Agencji, do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny Uddin 2024.

Publikacja Johnson 2023 została odnaleziona w ramach przeglądu opracowań wtórnych dla wnioskowanej interwencji, jednak nie spełniła kryteriów włączenia do analizy. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.1.3 dokumentu AKL do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączano kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:

- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library; lub rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.

W publikacji Johnson 2023 nie odnaleziono informacji o tym, jakie bazy danych zostały przeszukane w celu odnalezienia przedstawionych badań oraz czy przeszukiwanie było przeprowadzone w sposób systematyczny. Z tego względu publikacja została wykluczona z analizy.

4. Analiza podstawowa (analiza ekonomicznej) powinna zawierać dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonym modelu ekonomicznym dotyczącym technologii Winrevair zidentyfikowano dane, które odnoszą się do produktów leczniczych stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), niepowiązanych merytorycznie z analizowaną technologią medyczną. Wskazane dane nie zostały opisane ani uzasadnione w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym, proszę o uzupełnienie i korektę modelu ekonomicznego poprzez usunięcie danych niezwiązanych z przedmiotem analizy lub ich odpowiednie uzasadnienie, a także zapewnienie pełnej funkcjonalności modelu zgodnie z wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu.

Odpowiedź:

W modelu dane te znalazły się omyłkowo, nie były w żaden sposób powiązane z wynikami analizy ekonomicznej. Zostały zatem usunięte bez jakiegokolwiek wpływu na analizę.

5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach, w tym w analizie ekonomicznej, jako komparator przyjęto kontynuację dotychczasowej terapii podstawowej (BGT, ang. background therapy) w schemacie dwu- lub trzylekowym, złożonym z leków należących do następujących kategorii, składającej się z dwóch różnych leków z poniższych kategorii:

- ERA: bosentan, macitentan,
- PDE-5i: sildenafil, tadalafil lub sGC: riociguat,

lub z trzech różnych leków z poniższych kategorii:

- ERA: bosentan, macitentan,
- PDE-5i: sildenafil, tadalafil lub sGC: riociguat,
- analogów PGI₂: epoprostenol, iloprost, treprostinil lub agonistów PGI₂: seleksypag.

Jednocześnie należy zauważyć, że tadalafil nie został uwzględniony w kolejnych etapach analizy ekonomicznej, w tym w kalkulacjach efektywności kosztowej. W związku z powyższym, proszę o jednoznaczne wyjaśnienie przyczyn uwzględnienia tadalafilu jako elementu terapii opcjonalnej oraz o odpowiednie uaktualnienie przeglądu systematycznego i analizy ekonomicznej, tak aby uwzględnione komparatory odpowiadały obowiązującym wskazaniom rejestracyjnym oraz praktyce klinicznej w ramach systemu refundacyjnego.

Odpowiedź:

W aktualnych rekomendacjach terapeutycznych dla leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wymienione są różne grupy leków, w tym:

- Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5): sildenafil, tadalafil;
- Agoniści receptorów prostacykliny: epoprostenol, treprostinil, seleksypag;

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

- Antagoniści receptorów endoteliny (ERA): bosentan, ambrisentan, macitentan;
- Stymulatory rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (sGC): riociguat [ESC/ERS 2022].

Jednakże, nie wszystkie substancje uwzględnione w tych rekomendacjach są obecnie stosowane i refundowane w Polsce. Przykładami leków znajdujących się w wytycznych, ale niefinansowanych ze środków publicznych w Polsce, są: tadalafil, ambrisentan oraz beraprost (substancje te nie są też objęte refundacją w ramach programu lekowego B.31 (Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0).

Zgodnie z metodologią oceny technologii medycznych, leki nierefundowane w Polsce nie są brane pod uwagę jako komparatory w analizach. Tadalafil, mimo że wykazuje podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak sildenafil (należą do tej samej grupy terapeutycznej - inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)) - z dodatkowymi korzyściami w zakresie wydolności i łagodzenia objawów - nie jest refundowany w Polsce, a zatem nie spełnia kryterium dostępności systemowej dla populacji pacjentów objętych analizą.

W związku z powyższym, tadalafil nie został uwzględniony jako komparator w przedłożonych analizach (zarówno AE jak i AKL).

Dokument APD dotyczący uzasadnienia wyboru komparatora został uzupełniony o powyższe wyjaśnienie.

6. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

Odpowiedź:

Dokumenty zostały zaktualizowane.

Dokumenty zaktualizowano w odniesieniu do obwieszczenia refundacyjnego z 19 marca 2025 roku oraz o najnowszy Raport Refundacyjny z 2025 r. za rok 2024, Uchwałę Rady NFZ raportującą liczbę rozliczonych jednostek w 2024 roku, Komunikat DGL ze stycznia 2025 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych oraz najnowsze dane dotyczące wyceny punktowej świadczeń (Zarządzenia 100/2024 ZLC oraz najnowsze dane publikowane na stronie Informatora o Świadczeniach).


W dokumencie analizy klinicznej przeprowadzono dodatkowo aktualizację przeglądów opracowań pierwotnych i wtórnych dla wnioskowanej interwencji oraz aktualizację komunikatów bezpieczeństwa.

W wyniku aktualizacji przeglądu opracowań wtórnych do analizy włączono dodatkowo dwa badania (Ghanbari Afra 2024 i Miranda 2025) oraz trzy raporty HTA (G-BA 2025, HAS 2025 i SUKL 2025) opublikowane po dacie złożenia wniosku. Ponadto, zgodnie z uwagą Agencji, do analizy włączono jedno badanie wtórne opublikowane przed datą złożenia wniosku (Uddin 2024).

AKL została również zaktualizowana o dwa badania pierwotne (opisane w ramach analiz dodatkowych), których publikacje ukazały się już po złożeniu wniosku refundacyjnego, tj.:

Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

- Badanie ZENITH² przedstawiono w ramach analizy dodatkowej, ponieważ oceniano w nim skuteczność oraz bezpieczeństwo dodania sotaterceptu do terapii podstawowej u pacjentów których charakteryzował wyższy stopień zaawansowania choroby niż w populacji wnioskowanej (pacjenci w klasie czynnościowej III lub IV wg WHO z wysokim ryzykiem zgonu w ciągu roku), a ponadto dla większości punktów końcowych nie raportowano wyników z podziałem na klasy czynnościowe (oddzielnie dla III i IV klasy).
- Badanie SOTERIA³ - na etapie składania wniosku w celu przedstawienia wyników badania wykorzystano dane z abstraktu Preston 2023⁴. Były to wówczas najnowsze i jedyne dostępne dane dotyczące wyników badania SOTERIA, z tego względu zdecydowano się na przedstawienie ich w analizie. Do czasu aktualizacji przeglądu systematycznego ukazała się pełnotekstowa publikacja dotycząca badania SOTERIA: Preston 2025³. Dane uwzględnione w analizie na etapie składania wniosku, dotyczące m.in. ogólnych wyników bezpieczeństwa, zdarzeń pogorszenia klinicznego oraz skuteczności klinicznej, pokrywały się z danymi zawartymi w nowo włączonej publikacji.

Ponadto dokument AKL uzupełniono o źródło analizy przeżycia całkowitego (Rozdział 8.2) 

² Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Moles VM, Savale L, Vizza CD, Rosenkranz S, Shi Y, Miller B, Mackenzie HS, Kim SS, Loureiro MJ, Patel MJ, Koglin J, Cornell AG, Hoeper MM; ZENITH Trial Investigators. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *N Engl J Med*. 2025 Mar 31. doi: 10.1056/NEJMoa2415160. Epub ahead of print. PMID: 40167274.

³ Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Humbert M, McLaughlin VV, Waxman AB, Manimaran S, Mikhailova E, Reddy M, Lau A, de Oliveira Pena J, Souza R. A Long-Term Follow-Up Study of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Interim Results of SOTERIA. *Eur Respir J*. 2025 Feb 20:2401435. doi: 10.1183/13993003.01435-2024. Epub ahead of print. PMID: 39978862.

⁴ Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, et al. OA739 A long-term follow-up study of sotatercept for pulmonary arterial hypertension (PAH). presented at: Euro-pean Respiratory Society (ERS) International Congress; 2023; Milan, Italy. Ac-cessed 10th October 2023 