



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Winrevair (sotatercept)**  
w ramach programu lekowego **B.31. „Leczenie  
tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)  
(ICD-10 I27, I27.0)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.14.2025

Data ukończenia: 23.05.2025 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>6-MWT</b>	test 6-minutowego marszu
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NT-proBNP</b>	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PAH</b>	tętnicze nadciśnienie płucne
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WHO FC</b>	klasa czynnościowa Światowej Organizacji Zdrowia
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	22
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
Poprawa klasy czynnościowej WHO.....	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	34
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>36</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	39
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	43
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>44</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	45
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	47
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	48
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>50</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>52</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>53</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>56</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>57</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>58</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

PLR.4500.28.2025.15.KKL  
PLR.4500.27.2025.13.KKL  
PLR.4500.26.2025.13.KKL  
PLR.4500.25.2025.13.KKL  
4.03.2025

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Winrevair, *sotatercept*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 60 mg, 2 amp.-strzyk., GTIN: 00191778024401,
  - Winrevair, *sotatercept*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 60 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778024388,
  - Winrevair, *sotatercept*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 2 fiol., GTIN: 00191778024395,
  - Winrevair, *sotatercept*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN: 00191778024371,
- Wnioskowane wskazanie:
  - w ramach programu lekowego: **B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”**

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Winrevair, 45 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Winrevair, 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Winrevair, 90 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Winrevair, 120 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandia

---

Wnioskodawca  
MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.  
ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

---



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Winrevair, <i>sotatercept</i>, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 60 mg, 2 amp.-strzyk., GTIN: 00191778024401,</li> <li>Winrevair, <i>sotatercept</i>, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 60 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778024388,</li> <li>Winrevair, <i>sotatercept</i>, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 2 fiol., GTIN: 00191778024395,</li> <li>Winrevair, <i>sotatercept</i>, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.- strzyk., GTIN: 00191778024371</li> </ul>
Kod ATC	C02KX06
Substancja czynna	Sotatercept
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Sotatercept jest inhibitorem sygnalizacji aktywiny o wysokiej selektywności wobec aktywiny-A, dimerycznej glikoproteiny należącej do nadrodziny ligandów transformującego czynnika wzrostu beta (ang. <i>TGF-β, transforming growth factor-β</i>). Aktywina-A wiąże się z receptorem aktywiny typu IIA (ang. <i>ActRIIA, activin receptor type IIA</i>), regulując kluczową sygnalizację stanu zapalnego, proliferację komórek, apoptozę i homeostazę tkanek.</p> <p>U pacjentów z PAH stężenia aktywiny-A są zwiększone. Wiązanie aktywiny z ActRIIA sprzyja sygnalizacji proliferacyjnej, podczas gdy zmniejsza się sygnalizacja antyproliferacyjna receptora białka morfogenetycznego kości typu II (ang. <i>BMPRII, bone morphogenetic protein receptor type II</i>). Brak równowagi sygnalizacji ActRIIA-BMPRII leżący u podstaw PAH powoduje hiperproliferyzację komórek naczyniowych, przyczyniając się do patologicznej przebudowy ściany tętnicy płucnej, zwężenia światła tętnicy, zwiększenia płucnego oporu naczyniowego, a także prowadzi do zwiększenia ciśnienia w tętnicy płucnej i zaburzenia czynności prawej komory.</p> <p>Sotatercept składa się z homodimerycznego rekombinowanego białka fuzyjnego receptora aktywiny typu IIA połączonego z domeną Fc (ang. <i>ActRIIA-Fc, activin receptor type IIA-Fc</i>), działając na zasadzie pułapki ligandowej, która wychwytuje nadmiar Aktywiny-A i innych ligandów dla ActRIIA w celu zahamowania sygnalizacji aktywiny. W rezultacie sotatercept przywraca równowagę między 10 sygnalizacją proproliferacyjną (za pośrednictwem ActRIIA/Smad2/3) i antyproliferacyjną (za pośrednictwem BMPRII/Smad1/5/8) w celu modulowania proliferacji naczyń.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji towarzystw naukowych ESC, ERS, AEPC);</li> <li>2) udokumentowany aktualnie lub w przeszłości brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów); wymóg prze prowadzenia ostrego testu wazoreaktywności dotyczy pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym;</li> <li>3) dodatkowe kryteria przedstawione w punkcie „Kryteria włączenia” dla poszczególnych leków lub połączeń lekowych.</li> </ol> <p>Kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie, chyba że w opisie programu wskazane jest inaczej.</p> <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego idiopatycznego, dziedzicznego, związanego z działaniem leków lub toksyn, chorobami tkanki łącznej, prostymi skorygowanymi wadami przeciekowymi serca;</li> <li>2) liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia równa lub większa 50 x 10<sup>9</sup>/l;</li> <li>3) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu lub trójlekowej;</li> </ol>

	4) II, III klasa czynnościowa pomimo dotychczasowego leczenia.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt leczniczy Winrevair należy podawać raz na 3 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym w zależności od masy ciała pacjenta.</p> <p><i>Zalecana dawka początkowa</i></p> <p>Przed podaniem pierwszej dawki należy oznaczyć stężenie hemoglobiny (ang. Hgb, <i>haemoglobin</i>) i liczbę płytek krwi. Rozpoczęcie leczenia jest przeciwwskazane, jeśli liczba płytek krwi stale utrzymuje się &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l.</p> <p>Leczenie należy rozpocząć od pojedynczej dawki wynoszącej 0,3 mg/kg mc.</p> <p><i>Zalecana dawka docelowa</i></p> <p>Trzy tygodnie po podaniu pojedynczej dawki początkowej wynoszącej 0,3 mg/kg mc., po sprawdzeniu dopuszczalnego stężenia Hgb i liczby płytek krwi, dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki docelowej wynoszącej 0,7 mg/kg mc. Leczenie należy kontynuować w dawce wynoszącej 0,7 mg/kg mc. co 3 tygodnie, chyba że wymagane jest dostosowanie dawki.</p>

Źródło: ChPL Winrevair

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA, 22.08.2024 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Winrevair, w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. PAH, <i>pulmonary arterial hypertension</i> ), jest wskazany do stosowania w leczeniu PAH u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową (ang. FC, <i>Functional Class</i> ) II do III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs)

Źródło: ChPL Winrevair

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Winrevair nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<p>Winrevair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 fiol. 45 mg.: [REDACTED]</li> <li>• 2 fiol. 45 mg.: [REDACTED]</li> <li>• 1 fiol. 60mg: [REDACTED]</li> <li>• 2 fiol. 60mg: [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]

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

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Obecnie w Polsce sotatercept (Winrevair) nie jest finansowany ze środków publicznych.

#### Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Oceniają interwencję stanowi produkt leczniczy Winrevair (sotatercept). Wskazanie wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. PAH, pulmonary arterial hypertension) u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową (ang. FC, Functional Class) II do III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do nowej grupy limitowej oraz dołączenie do istniejącego programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

#### Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do nowej grupy limitowej.

#### Instrument podziału ryzyka

Proponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka w opinii analityków jest możliwy do wprowadzenia.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Tętnicze nadciśnienie płucne (ICD-10: I27, I27.0)

#### Definicja

Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (IPAH) jest sporadyczną postacią tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, patrz ten termin) charakteryzującą się podwyższonym oporem tętnic płucnych prowadzącym do niewydolności prawego serca. IPAH jest postępujące i potencjalnie śmiertelne i nie jest związane z chorobą podstawową lub rodzinną historią PAH.

#### Klasyfikacja

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) jest sklasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego i należy do 1. grupy spośród 5 podstawowych grup etiologicznych w klasyfikacji klinicznej PH. PAH jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH naczyń oporem płucnym >2 jednostek Woo-da (WU), przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH. PAH spełniło kryteria europejskie dla statusu leku sierocego jako choroba długotrwale wyniszczająca, skracająca przewidywaną długość życia, z częstością występowania 1,4 na 10 000 osób, co mieści się poniżej progu EMA (<5 na 10 000 osób).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje kod I27 (inne zespoły sercowo-płucne ang. other pulmonary heart diseases), z podtypem I27.0 (pierwotne nadciśnienie płucne, PPH ang. primary pulmonary hypertension).

**Tabela 4. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego [MP 2023, ESC 2022]**

Grupy etiologiczne nadciśnienia płucnego <sup>a</sup>
<b>Grupa 1 – tętnicze nadciśnienie płucne</b>
1.1. idiopatyczne <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1.1. bez odpowiedzi w próbie wazoreaktywności</li> <li>1.1.2. z dobrą odpowiedzią w próbie wazoreaktywności</li> </ul> 1.2. dziedziczne - wywołane mutacjami <sup>b</sup> 1.3. wywołane przez leki lub toksyny <sup>b</sup> 1.4. związane z: <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1. chorobami tkanki łącznej</li> <li>1.4.2. zakażeniem HIV</li> <li>1.4.3. nadciśnieniem wrotnym</li> <li>1.4.4. wadami wrodzonymi serca</li> <li>1.4.5. schistosomozą</li> </ul> 1.5. tętnicze nadciśnienie płucne z cechami zarostowej choroby żył płucnych (PVOD) i/lub hemangiomatozy kapilarnej płucnej (PCH) 1.6. przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków
<b>Grupa 2 – nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca</b>
2.1. niewydolność serca <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1.1. z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory</li> <li>2.1.2. ze zmniejszoną (<math>\leq 40\%</math>) lub łagodnie zmniejszoną (41-49%) frakcją wyrzutową lewej komory<sup>c</sup></li> </ul> 2.2. wady zastawkowe 2.3. wrodzone/nabyte choroby sercowo-naczyniowe prowadzące do pozawońniczkowego nadciśnienia płucnego
<b>Grupa 3 – nadciśnienie płucne w następstwie chorób i/lub hipoksji</b>
3.1. przewlekła obturacyjna choroba płuc 3.2. śródmiąższowe choroby płuc 3.3. inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi 3.4. zespoły hipowentylacji 3.5. hipoksja u osób bez choroby płuc (PH. przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach) 3.6. anomalie rozwojowe płuc
<b>Grupa 4 – nadciśnienie płucne związane ze zwężeniem tętnic płucnych</b>
4.1. przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne 4.2. zwężenie tętnic płucnych o innej przyczynie <sup>d</sup> - mięsaki (o dużej lub pośredniej złośliwości), angiosarcoma, inne nowotwory złośliwe (PH. rak nerki, macicy, germinalny jądra), nowotwory niezłośliwe (PH. mięśniak macicy), zapalenie tętnic bez choroby tkanki łącznej, wrodzone zwężenia tętnic płucnych, pasożyty (hydatidosis)
<b>Grupa 5 – Nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach</b>
5.1. zaburzenia hematologiczne <sup>e</sup> - dziedziczna lub nabyta przewlekła niedokrwistość hemolityczna, przewlekłe choroby mieloproliferacyjne 5.2. choroby układowe <sup>f</sup> - sarkoidoza, histiocytoza z komórek Langerhansa, neurofibromatoza typu 1 5.3. choroby metaboliczne <sup>g</sup> - glikogenozy, choroba Gauchera 5.4. przewlekła niewydolność nerek (leczona lub nieleczona hemodializą) 5.5. nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc 5.6. włókniejące zapalenie śródpiersia

a-przyjęta w Evian (1998), zmodyfikowana w Wenecji (2003) i w Dana Point (2008), zmodyfikowana przez European Society of Cardiology (2022)

b-Chorzy z tej grupy mogą wykazywać dobrą ostrą odpowiedź w badaniu wazoreaktywności

c- bLVEF dla HF z obniżoną LVEF:  $\leq 40\%$ , dla HF z łagodnie obniżoną LVEF: 41–49%

d-Do innych przyczyn niedrożności tętnic płucnych należą: mięsaki. (wysokiego lub pośredniego stopnia złośliwości lub naczyniakomięsaki), inne nowotwory złośliwe (PH. rak nerki, rak macicy, nowotwory z tkanek zarodkowych jąder), nowotwory niezłośliwe (PH. mięśniaki macicy), wrodzone zwężenia tętnic płucnych, hydatidoza

e-W tym dziedziczna i nabyta przewlekła niedokrwistość hemolityczna oraz przewlekłe zaburzenia mieloproliferacyjne

f-Łącznie z sarkoidozą, płucną histiocytozą z komórek Langerhansa oraz neurofibromatozą typu 1

g-W tym choroby spichrzeniowe glikogenu i choroba Gauchera.

Skróty: HF (heart failure) – niewydolność serca, HIV (human immunodeficiency virus) – wirus ludzkiego niedoboru odporności, LVEF (left ventricle ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory, PAH (pulmonary arterial hypertension) – tętnicze nadciśnienie płucne, PCH (pulmonary capillary haemangiomatosis) – kapilarna hemangiomatoza płucna, PH (pulmonary hypertension) – nadciśnienie płucne, PVOD (pulmonary veno-occlusive disease) – choroba zarostowa żył płucnych.

## Epidemiologia

Zapadalność na TNP różni się znacznie w zależności od kraju i waha się od 2,4 do 14,5 przypadków na milion mieszkańców rocznie. Średnia wyliczona na podstawie dostępnych rejestrów wyniosła 6,54 przypadków na milion mieszkańców rocznie.

## Rokowanie

Rokowanie w PAH jest niekorzystne, z szybkim i nieuniknionym postępem choroby, co skutkuje medianą przeżycia wynoszącą jedynie 6–7 lat od momentu diagnozy, pomimo dostępnych opcji leczenia.

Baza BNP dostarcza danych na temat liczby przeszczepów płuc w Polsce w latach 2019-2023. Analiza tych danych pokazuje zmienność liczby przeprowadzonych procedur w tym okresie, co może być związane z różnymi czynnikami, takimi jak pandemia COVID-19 oraz zmiany w dostępności zasobów medycznych i liczbie dawców. Oto zestawienie:

- 2019 rok: 5 przeszczepów płuc,
- 2020 rok: liczba przeszczepów spadła do 3, co mogło być związane z pandemią COVID-19 i ograniczeniami w służbie zdrowia,
- 2021 rok: nastąpił wzrost – wykonano 6 przeszczepów,
- 2022 rok: liczba przeszczepów utrzymała się na poziomie 6,
- 2023 rok: wykonano 4 przeszczepy - dane za rok 2023 obejmują jedynie pierwsze trzy kwartały, co oznacza, że całkowita liczba przeszczepów na koniec roku może być wyższa [BNP-PL 2023].

Na podstawie danych dotyczących przeszczepów płuc w Polsce w latach 2019-2023 można zauważyć zmienność liczby procedur, głównie z powodu pandemii COVID-19 w 2020 roku, co spowodowało spadek do 3 przeszczepów. W 2021 i 2022 roku liczba przeszczepów wzrosła do 6, a w 2023 roku wyniosła 4 do trzeciego kwartału, z możliwością dalszego wzrostu na koniec roku. Wskazuje to na stopniową poprawę sytuacji w systemie ochrony zdrowia i zwiększoną dostępność dawców.

Źródła: ESC 2022, MP 2023, <https://www.mp.pl/>, APD Wnioskodawcy

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Rejestr BNP-PL

Tabela 5. Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) według rodzaju schorzenia, w poszczególnych edycjach (2018–2023)

Rodzaj TNP	Pacjenci nowo zdiagnozowani od 01.03.2018 do 30.09.2018 (7 miesięcy) Edycja I	od 01.10.2018 do 31.08. 2019 (11 miesięcy) Edycja II	od 01.09.2019 do 31.08. 2020 (12 miesięcy) Edycja III	od 01.09.2020 do 31.08. 2021 (12 miesięcy) Edycja IV	od 01.09.2021 do 31.08. 2022 (12 miesięcy) Edycja V	od 01.09.2022 do 31.08. 2023 (12 miesięcy) Edycja VI
Idiopatyczne TNP niereaktywne	56	68	85	59	91	114
TNP związane z wadą wrodzoną serca	23	37	29	21	39	25
TNP związane z chorobami tkanki łącznej	21	34	40	24	37	50
Idiopatyczne TNP reaktywne	3	7	5	4	5	4
Dziedziczne TNP	0	2	1	1	2	0

Rodzaj TNP	Pacjenci nowo zdiagnozowani od 01.03.2018 do 30.09.2018 (7 miesięcy) Edycja I	od 01.10.2018 do 31.08. 2019 (11 miesięcy) Edycja II	od 01.09.2019 do 31.08. 2020 (12 miesięcy) Edycja III	od 01.09.2020 do 31.08. 2021 (12 miesięcy) Edycja IV	od 01.09.2021 do 31.08. 2022 (12 miesięcy) Edycja V	od 01.09.2022 do 31.08. 2023 (12 miesięcy) Edycja VI
TNP wywołane przez leki lub toksyny	1	1	1	0	3	2

Tabela 6. Leczenie swoiste TNP – terapia podwójna

Schematy	Stan na 31.08.2023
Liczba pacjentów	<b>N = 1216</b>
Sildenafil z bosentanem	152 (15,5%)
Sildenafil z macitentanem	197 (16,2%)
Sildenafil z treprostinilem	42 (3,5%)
Sildenafil z iloprostem	29 (2,4%)
Sildenafil z epoprostenolem	6 (0,5%)
Sildenafil z seleksypagiem	8 (0,7%)
Bosentan z treprostinilem	0
Bosentan z iloprostem	10 (0,8%)
Bosentan z epoprostenolem	3 (0,2%)
Riociguat z bosentanem	27 (2,2%)
Inne	14 (1,2%)
Podwójna terapia - łącznie	488 (40,1%)

Tabela 7. Leczenie swoiste TNP – terapia potrójna

Schematy	Stan na 31.08.2023
Liczba pacjentów	<b>N = 1216</b>
Silde + bose + epo	16 (1,3%)
Silde + bose + ilo	33 (2,7%)
Silde + bose + trep	66 (5,4%)
Silde + maci + epo	32 (2,6%)
Silde + maci + trep	15 (1,2%)
Silde + maci + ilo	6 (0,5%)
Silde + bose + sele	39 (3,2%)
Silde +maci +sele	78 (6,4%)
Inne	3 (0,2%)
Potrójna terapia - łącznie	288 (23,7%)

Silde – sildenafil, Bose – bosentan, Epo – epoprostenol, Ilo – iloprost, Trep – treprostinil, Maci – macitentan, Sele – seleksypag,

### Liczebność populacji według eksperta klinicznych

Tabela 8. Liczebność populacji według eksperta klinicznych

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Marcin Kurzyński, Ordynator Oddziału Kardiologii			
1300	120	100	Baza BNP-PL + własny szacunek

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American College of Cardiology (ACC) (<https://www.acc.org/>);
- American College of Chest Physicians (CHEST) (<https://www.chestnet.org/>);
- American Heart Association (AHA) (<https://www.heart.org/>);
- European Respiratory Society (ERS) (<https://www.ersnet.org/>);
- European Society of Cardiology (ESC) (<https://www.escardio.org/>);
- International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (<https://www.isHLT.org/>);
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) (<https://ptkardio.pl/>);
- Pulmonary Hypertension Association (PHA) (<https://phassociation.org/>);
- World Health Organization (WHO) (<https://www.who.int/>);
- World Symposium on Pulmonary Hypertension Association (WSPHA) (<https://www.wsphassociation.org/>);

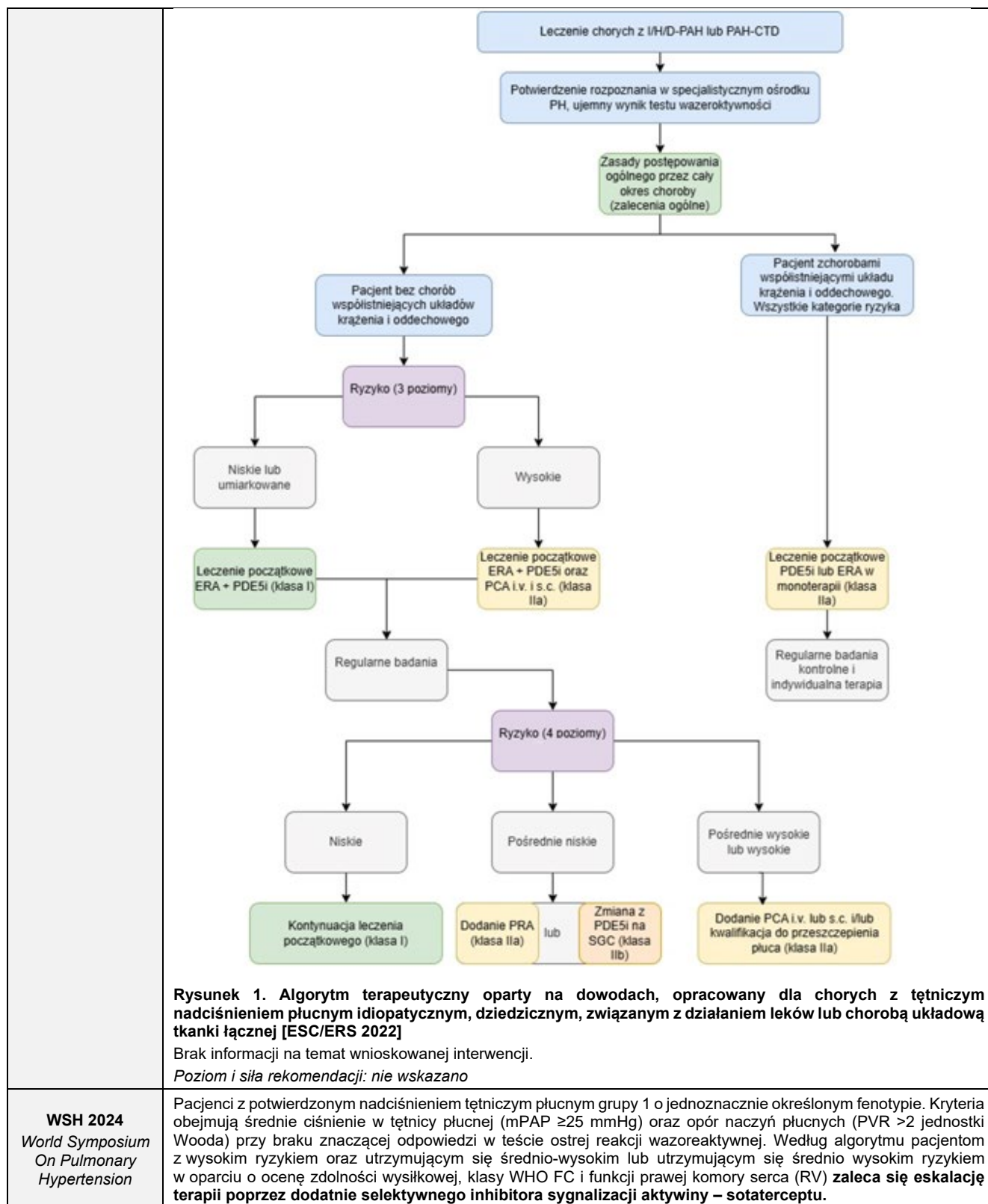
Wyszukiwanie przeprowadzono w 09.04.2025 r. Odnaleziono jeden dokument wytycznych klinicznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Oddechowego [ESC/ERS 2022] oraz jeden dokument zaleceń [WSH 2024] dotyczących leczenia PAH.

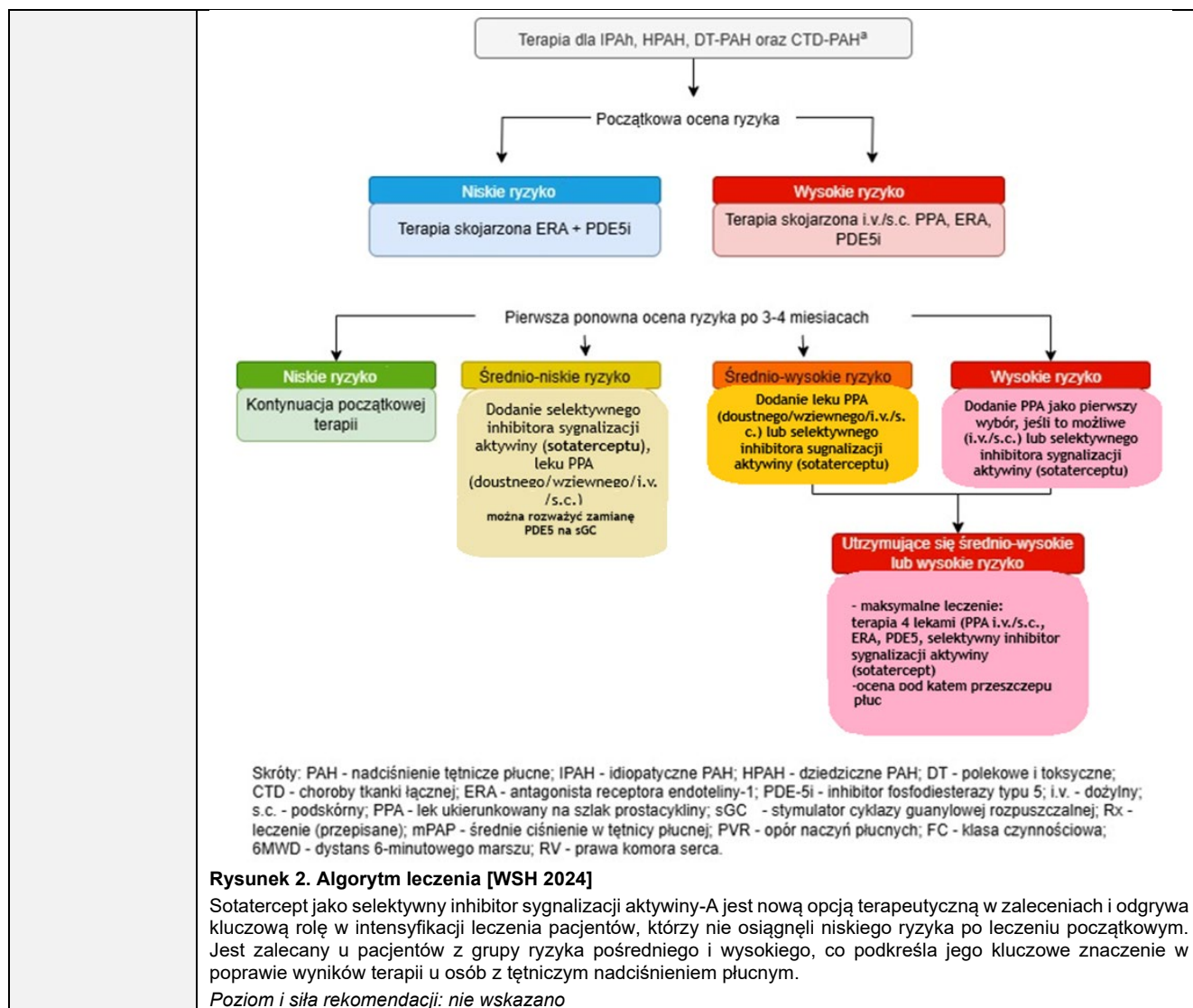
Jedynie najnowsze wytyczne kliniczne WSH 2024 zalecają dodatkowo sotaterceptu w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>ESC/ERS 2022</b> <i>European Society of Cardiology /European Respiratory Society</i>	<p>Leczenie PAH powinno być dostosowane do stopnia ryzyka pacjenta (niskie, średnie czy wysokie ryzyko) oraz nasilenia objawów. W zależności od poziomu ryzyka, pacjenci mogą być leczeni monoterapią lub terapią skojarzoną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem i łagodniejszymi objawami można rozważyć monoterapię.</li> <li>• W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem lub ciężkimi objawami, zaleca się rozważenie terapii skojarzonej (np. połączenie dwóch leków z różnych klas).</li> <li>• Rekomendowane terapie obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5), sildenafil, tadalafil,</li> <li>○ Agoniści receptorów prostacykliny, epoproste-nol, treprostinil, seleksypag,</li> <li>○ Antagonisty receptorów endoteliny (ERA), bosentan, ambrisentan, macytentan,</li> <li>○ Stymulatory rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (sGC) riociguat</li> </ul> </li> </ul>





### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Otrzymałą odpowiedź przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marcin Kurzyna, Ordynator Oddziału Kardiologii
<p><b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?</b></p>	<p><i>Aktualnie stosowane opcje terapeutyczne charakteryzują się niepełną skutecznością – pomimo dostępności wielu opcji leczenia w Programie B.31 śmiertelność w TNP wynosi w Polsce ok. 8% na rok. Istnieje potrzeba medyczna dołączenia kolejnej linii leczenia opartej o szlak patofizjologiczny niezależny od dotychczas wykorzystywanych metod korekty niedoboru prostacykliny, blokowaniu nadmiaru endoteliny i dysfunkcji szlaku tlenu azotu.</i></p> <p><i>W przypadku najsilniej działających leków (epoprostenol, treprostinil) dochodzą problemy z niewygodną drogą podawania leków w postaci ciągłych wlewów dożylnych lub podskórnych, co wiąże się z ryzykiem zakażeń krwi i bólem w miejscu wkłucia. Obniża to komfort życia pacjentów i opóźnia włączenie silnie działających preparatów ze względu na brak zgody pacjentów</i></p> <p><i>Niedostateczny jest dostęp do transplantacji płuc w stosunku do potrzeb. Brak refundacji skojarzonej terapii doustnej (ERA+PDE5i) dla pacjentów rozpoczynających leczenie w klasie czynnościowej II i III</i></p>

Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Dołączenie do programu lekowego sotaterceptu może poprawić sytuację pacjentów z TNP w Polsce
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Winrevair w omawianym wskazaniu?	Stosowanie sotaterceptu nie jako dodatku do aktualnie dostępnego leczenia, a jako alternatywy dla leków doustnych i w pewnych sytuacjach klinicznych jako alternatywy dla leków parenteralnych. Niemniej należy podkreślić, że dowody naukowe świadczą o podobnej skuteczności klinicznej sotaterceptu, który był stosowany jako dodatek do jednego, dwóch lub trzech leków. Tak więc stosowanie sotaterceptu na wcześniejszym etapie leczenia można określić jako „nadużycie” ekonomiczne, ale nie „medyczne”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacja), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Populacją, która najbardziej potrzebuje leczenia sotaterceptem są pacjenci, którzy nie spełniają celów terapeutycznych (osiągnięcie profilu niskiego ryzyka) w trakcie stosowania potrójnej terapii skojarzonej z prostanoidem parenteralnym lub kombinacji potrójnej z seleksipagiem, kiedy nie tolerują terapii prostanoidami parenteralnymi. Ewentualnie pacjenci, którzy otrzymują różne opcje kombinacji dwulekowych z powodu nietolerancji trzeciego leku Są to pacjenci, którzy obecnie otrzymują sotatercept w ramach RDTL.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacja), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Jeśli lek będzie stosowany poza zarejestrowanymi wskazaniami, czyli w nadciśnieniu płucnym o innej etiologii niż TNP
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Jedynym problemem jaki dostrzegam w obecnej chwili jest koszt leku. W dłuższej perspektywie obserwacji wymagają efekty uboczne leku polegające na tworzeniu się malformacji naczyniowych i zwiększonej skłonności do krwawień.

Tabela 11. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanych ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w wnioskowanym wskazaniu			
<b>Prof. dr hab. n. med. Marcin Kurzyński, Ordynator Oddziału Kardiologii</b>					
Sildenafil	Dane w SMPT	Bez zmian	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Selexipag	j.w.	Bez zmian	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Bosentan	j.w.	Bez zmian	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Macitentan	j.w.	Bez zmian	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Treprostinil	j.w.	Spadek o 10-20%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Ze względu na wysoką skuteczność sotaterceptu i wygodę podawania pacjenci będą preferować ten lek w stosunku do parenteralnych prostanoidów
Epoprostenol	j.w.	Spadek o 50%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 78), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

W ramach programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”:

- bosentan,
- macytentan
- poprostenol,
- iloprost,

- riocyguat
- sildenafil,
- seleksypag,
- treprostinil.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
kontynuacja dotychczasowej terapii podstawowej (BGT, terapia dwulekowa lub trójlekowa)	Dodanie sotaterceptu do obecnie stosowanych schematów dwu- i trójlekowych w terapii PAH może przynieść znaczące korzyści, ponieważ uzupełnia istniejące podejścia terapeutyczne o nowy mechanizm działania. Wnioskodawca argumentując wybór komparatorów powołuje się również na wytyczne kliniczne wskazujące na wnioskowaną technologię oraz opinie ekspertów.	Zasadny.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy cierpiący na tętnicze nadciśnienie płucne z klasą czynnościową od II do III wg WHO otrzymujący dwuskładnikowe bądź trójskładnikowe leczenie podstawowe.	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Interwencja	Sotatercept (Winrevair) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jako terapia dodana do optymalnego leczenia podstawowego.	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Komparatory	Kontynuacja aktualnie stosowanego leczenia (terapia dwulekowa lub trój-lekowa)	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana w teście 6-minutowego marszu;</li> <li>zmiana w oporze płucnym naczyniowym;</li> <li>zmiana w NT-proBNP;</li> <li>wieloskładnikowa poprawa w zakresie: testu 6-minutowego marszu, NT-proBNP, klasy WHO FC (lub utrzymanie WHO FC II);</li> <li>poprawa w zakresie klasy WHO FC;</li> <li>czas do śmierci lub pogorszenia stanu klinicznego;</li> <li>utrzymanie lub osiągnięcie wyniku niskiego ryzyka przy użyciu kalkulatora Simplified French Risk Score;</li> <li>poprawa w zakresie skutków fizycznych, objawów krążeniowo - oddechowych oraz skutków poznawczych/ emocjonalnych kwestionariusza PAH-SYMPACT.</li> </ul>	Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania pierwotne (RCT i jednoramienne);</li> <li>badania wtórne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);</li> <li>badania oceniające stosowanie sotaterceptu w dawce lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w ChPL;</li> <li>poglądowy charakter publikacji;</li> <li>listy do redakcji;</li> <li>brak publikacji pełnotekstowej.</li> </ul>
Inne kryteria	Publikacja w języku polskim lub angielskim.	Publikacja w innych językach niż polskim lub angielskim.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano: 23.10.2024 r.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/),
- [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu/)

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją oraz 1 badanie jednoramienne, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono 2 metaanalizy oraz 1 analizę jakościową dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>STELLAR</b> (publikacja Hoepfer 2023) Styczeń 2021 - Grudzień 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Acceleron Pharma Inc, (spółka całkowicie zależna od Merck &amp; Co.)</p>	<p><u>Metoda badania:</u> Randomizowane, podwójnie zaślepienie <u>Liczba i lokalizacja ośrodków:</u> 120 ośrodków w 21 krajach (Polska, Stany Zjednoczone, Australia, Argentyna, Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Korea Południowa, Meksyk, Holandia, Nowa Zelandia, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania) <u>Mediana czasu obserwacji:</u> Bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w momencie włączenia i co 3 tygodnie przez 24 tygodnie badania. <u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc. (z pojedynczą dawką początkową 0,3 mg/kg mc.)</li> <li>Placebo</li> </ul>	<p>Pacjenci z PAH w II lub III klasie czynnościowej WHO (48,5% II FC-WHO / 51,5% III FC-WHO). <u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>Udokumentowane diagnostyczne cewnikowanie prawej komory serca (RHC) w dowolnym momencie przed badaniem przesiewowym, potwierdzające rozpoznanie nadciśnienia płucnego grupy 1 Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w dowolnym z następujących podtypów: <ol style="list-style-type: none"> <li>Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne</li> <li>Dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne</li> <li>Tętnicze nadciśnienie płucne wywołane przez leki bądź toksyny</li> <li>Tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej</li> <li>Tętnicze nadciśnienie płucne związane z prostymi, wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnymi <math>\geq</math> 1 rok po naprawie</li> </ol> </li> <li>Objawowe tętnicze nadciśnienie płucne sklasyfikowane jako II lub III klasa czynnościowa WHO</li> <li>Podstawowe badanie RHC wykonane w okresie przesiewowym, dokumentujące minimalny opór naczyniowy płuc (PVR) <math>\geq</math> 400 dyn·sek·cm<sup>-5</sup> (5 jednostek Wooda) i ciśnienie zaklinowania (PCWP) lub ciśnienie końcoworozkurczowe lewej komory <math>\leq</math> 15 mmHg</li> <li>Stabilne dawki terapii podstawowej tętniczego nadciśnienia płucnego i leków moczopędnych (osiągnięte dawki docelowe dla każdego stosowanego leczenia) przez <math>\geq</math> 90 dni przed badaniem przesiewowym; w przypadku prostacyklin do infuzji, zgodnie z praktyką medyczną, dopuszczano dostosowanie dawki w granicach 10% dawki optymalnej</li> </ol>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6-MWT) w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, <u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia mierzona odsetkiem pacjentów spełniających wszystkie trzy kryteria w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) [wzrost o <math>\geq</math>30 m],</li> <li>poprawa poziomu NT-proBNP [spadek o <math>\geq</math>30%] lub utrzymanie bądź osiągnięcie poziomu NT-proBNP &lt;300 pg na mililitr</li> <li>poprawa klasy czynnościowej WHO lub utrzymanie klasy II,</li> </ul> </li> <li>zmiana oporu naczyniowego płuc w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,</li> <li>zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,</li> <li>poprawa klasy czynnościowej WHO w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,</li> <li>czas do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego rozumianego jako wystąpienie jednego z poniższych zdarzeń: <ul style="list-style-type: none"> <li>planowany przeszczep płuc lub serca i płuc powiązany z pogorszeniem stanu klinicznego</li> <li>konieczność rozpoczęcia terapii ratunkowej z wykorzystaniem zatwierdzonego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego lub konieczność zwiększenia dawki</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>6. Wynik testu 6-minutowego marszu wynoszący <math>\geq 150</math> i <math>\leq 500</math> metrów powtórzony dwukrotnie podczas badania przesiewowego (mierzony w odstępie <math>\geq 4</math> godzin, ale nie dłużej niż 1 tydzień), z obiema wartościami mieszczącymi się w granicach 15% od siebie (15% obliczone od najwyższej wartości)</p> <p>7. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym:</p> <p>a. Dwa ujemne wyniki testów ciążowych z moczu lub surowicy, potwierdzone przez badacza przed rozpoczęciem terapii badawczej; wyrażenie zgody na ciągłe testy ciążowe z moczu lub surowicy w trakcie badania i do 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leku badanego</p> <p>b. W przypadku kobiet aktywnych seksualnie, stosowanie i wyrażenie zgody na stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem stosowania produktu badawczego, w trakcie badania (wliczając przerwy w podawaniu leku) i przez 16 tygodni (112 dni) po zaprzestaniu leczenia badanego</p> <p>c. Wstrzymanie się od karmienia piersią dziecka lub oddawania krwi lub komórek jajowych przez cały okres trwania badania oraz przez co najmniej 16 tygodni (112 dni) po podaniu ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>8. W przypadku mężczyzn:</p> <p>a. Wyrażenie zgody na używanie prezerwatywy, zdefiniowanej jako męska prezerwatywa lateksowa lub prezerwatywa bezlateksowa, niewykonana z naturalnej (zwierzęcej) błony (np. poliuretanu), podczas kontaktów seksualnych z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym w trakcie uczestnictwa w badaniu, podczas przerw w podawaniu leku i przez co najmniej 16 tygodni (112 dni) po zaprzestaniu stosowania badanego leku, nawet jeśli przeszedł skuteczną wazektomię</p> <p>b. Powstrzymanie się od oddawania krwi lub nasienia przez czas trwania badania i przez 16 tygodni (112 dni) po podaniu ostatniej dawki badanego leku</p> <p>9. Zdolność do przestrzegania harmonogramu wizyt w badaniu oraz zrozumienia i przestrzegania wszystkich wymogów protokołu</p> <p>10. Zdolność do zrozumienia i wyrażenia pisemnej świadomej zgody.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: Grupa B:</p>	<p>prostacykliny podawanej w infuzji o 10% lub więcej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Konieczność wykonania septostomii przedsiolkowej</li> <li>○ Hospitalizacja z powodu pogorszenia nadciśnienia tętniczego płucnego (<math>\geq 24</math> godziny)</li> <li>○ Pogorszenie nadciśnienia tętniczego płucnego zdefiniowane jako wystąpienie obu następujących zdarzeń w dowolnym momencie, nawet jeśli rozpoczęły się w różnym czasie, w porównaniu do ich wartości wyjściowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pogorszenie klasy czynnościowej WHO</li> <li>▪ Zmniejszenie dystansu 6-minutowego marszu o <math>\geq 15\%</math> potwierdzone dwoma testami wykonanymi w odstępie co najmniej 4 godzin, ale nie dłuższym niż 1 tydzień</li> </ul> </li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niski wynik we francuskiej skali ryzyka zdefiniowany jako spełnienie wszystkich trzech kryteriów niskiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ I lub II klasa czynnościowa WHO,</li> <li>○ dystans 6-minutowego marszu <math>&gt;440</math> m</li> <li>○ poziom NT-proBNP <math>&lt;300</math> pg na mililitr,</li> </ul> </li> <li>• zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT (ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact</i>) w domenach dotyczących wpływu choroby na stan fizyczny, objawów sercowo-płucnych i wpływu na umiejętności poznawcze/stan emocjonalny w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PULSAR</b> (publikacja Humbert 2021) Czerwiec 2018 - Marzec 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Acceleron Pharma Inc, (spółka całkowicie zależna od Merck &amp; Co.)</p>	<p><u>Metoda badania:</u> Randomizowane, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Liczba i lokalizacja ośrodków:</u> 43 ośrodki w 8 krajach (Stany Zjednoczone, Australia, Brazylia, Francja, Niemcy, Izrael, Hiszpania, Wielka Brytania)</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji:</u> Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniane były co 3 tygodnie przez okres 24 tygodni.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc.</li> <li>• Sotatercept w dawce 0,3 mg/kg mc</li> <li>• Placebo</li> </ul>	<p>Pacjenci z PAH w II lub III klasie czynnościowej WHO.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>2. Udokumentowane diagnostyczne cewnikowanie prawej komory serca (RHC) w dowolnym momencie przed badaniem przesiewowym, potwierdzające rozpoznanie diagnostycznego nadciśnienia płucnego WHO grupy I w dowolnym z następujących podtypów: <ul style="list-style-type: none"> <li>Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)</li> <li>Dziedziczne PAH</li> <li>PAH wywołane lekami lub toksynami</li> <li>PAH związane z chorobą tkanki łącznej</li> <li>PAH związane z prostymi, wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnymi co najmniej 1 rok po naprawie przecieku</li> </ul> </li> <li>3. Objawowe PAH sklasyfikowane jako II lub III klasa czynnościowa WHO</li> <li>4. Podstawowe RHC wykonane w ciągu 10 dni przed wizytą C1D1 (w okresie przesiewowym) dokumentujące minimalny PVR <math>\geq</math> 400 dyn·sek/cm<sup>5</sup> (5 jednostek Woo-da)</li> <li>5. Następujące badania czynnościowe płuc w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Przewidywana całkowita pojemność płuc &gt; 70%; (lub tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości [TK] wskazująca nie więcej niż łagodną śródmiąższową chorobę płuc, jeśli przewidywana pojemność płuc wynosiła 60 do 70% lub była niemożliwa do ustalenia) zgodnie z interpretacją badacza, lub;</li> <li>b. Przewidywana wymuszona objętość wydechowa (pierwsza sekunda)/wymuszona pojemność życiowa &gt; 70%</li> </ol> </li> <li>6. Skanowanie wentylacyjno-perfuzyjne z prawidłowym lub mało prawdopodobnym wynikiem (lub, jeśli niedostępne, ujemny wynik CTPA lub angiografii płucnej), w dowolnym momencie przed wizytą przesiewową lub przeprowadzone w okresie przesiewowym</li> <li>7. Brak przeciwwskazań do RHC w trakcie badania zgodnie z opinią badacza</li> <li>8. 6-minutowy dystans marszu <math>\geq</math> 150 i <math>\leq</math> 550 metrów powtórzony dwukrotnie podczas badań przesiewowych, z niższą wartością w granicach 15% wyższej</li> <li>9. Terapia PAH w stabilnych (według badacza) dawkach terapii podstawowej przez co najmniej 90 dni przed C1D1</li> <li>10. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym:</li> </ol>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana oporu naczyniowego płuc w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej (mierzona również w 3., 9., 15. i 21. tygodniu badania)</li> <li>• Zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej (mierzona również w 3., 12. i 21. tygodniu badania)</li> <li>• Zmiana w skurczowym przemieszczeniu płaszczyzny pierścienia zastawki trój-dzielnej w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>• Zmiana klasy czynnościowej WHO w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, również oceniana co 3 tygodnie</li> <li>• Poprawa stanu klinicznego w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>• Pogorszenie stanu klinicznego w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>• Zmiana jakości życia w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej (CAM-PHOR2 i SF-363)</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa i tolerancji na podstawie zdarzeń niepożądanych, klinicznych wartości laboratoryjnych, parametrów życiowych i elektrokardiogramów</li> <li>• Farmakokinetyka populacji</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>a. Dwa ujemne wyniki testów ciąży, potwierdzone przez badacza przed rozpoczęciem terapii badanej. Wyrażenie zgody na regularne testy ciąży w trakcie badania i do ośmiu tygodni po ostatniej dawce leku badanego</p> <p>b. W przypadku aktywności seksualnej, wcześniejsze stosowanie i zgoda na dalsze stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego produktu, w trakcie badania (wliczając przerwy w podawaniu leku) i przez 16 tygodni po przerwaniu stosowania badanego leczenia</p> <p>c. Powstrzymanie się od karmienia piersią dziecka lub oddawania krwi, jajeczek lub komórek jajowych przez czas trwania badania i przez co najmniej 16 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leczenia</p> <p>11. W przypadku uczestników płci męskiej:</p> <p>a. Zgoda na stosowanie prezerwatywy, zdefiniowanej jako męska prezerwatywa lateksowa lub nielateksowa NIE wykonana z naturalnej (zwierzęcej) błony (na przykład poliuretanu), podczas kontaktu seksualnego z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym podczas uczestnictwa w badaniu, podczas przerw w podawaniu leku i przez co najmniej 12 tygodni po przerwaniu stosowania badanego produktu, nawet w przypadku przejścia wazektomii</p> <p>b. Powstrzymanie się od oddawania krwi lub nasienia przez cały okres trwania badania i przez 16 tygodni po ostatniej dawce badanego leczenia</p> <p>12. Zdolność do przestrzegania harmonogramu wizyt badawczych oraz zrozumienia i przestrzegania wszystkich wymogów protokołu</p> <p>13. Zdolność do zrozumienia i udzielenia pisemnej świadomej zgody</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: Grupa B:</p>	
<p><b>SOTERIA</b> (Preston 2023), data odcięcia w aktualnie dostępnej analizie: 8 listopada 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Acceleron Pharma Inc, (spółka całkowicie zależna od Merck &amp; Co.)</p>	<p><u>Metoda badania:</u> Badanie jednoramienne</p> <p><u>Liczba i lokalizacja ośrodków:</u> 189 ośrodków (<b>Polska</b>, Stany Zjednoczone, Australia, Austria, Argentyna, Belgia, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Chorwacja, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Włochy, Korea Południowa, Meksyk, Holandia, Nowa Zelandia, Portugalia, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Wielka Brytania.)</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ukończenie badania klinicznego dla sotaterceptu w leczeniu PAH zgodnie z jego wymaganiami, niedopuszczalne było przedwczesne przerwanie badania</li> <li>2. Gotowość do przestrzegania harmonogramu wizyt badawczych oraz zrozumienie i przestrzeganie wszystkich wymagań protokołu</li> <li>3. Zdolność do zrozumienia i przedstawienia udokumentowanej świadomej zgody</li> <li>4. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym:</li> </ol>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane (AE)</li> <li>• Liczba uczestników, u których przerwano leczenie w ramach badania z powodu AE</li> <li>• Liczba uczestników z wykrywalnymi przeciwciałami przeciwleukowymi (ADA)</li> <li>• Parametry laboratoryjne (hematologia): Stężenie czerwonych krwinek, białych krwinek, płytek krwi, hemoglobiny i hematokrytu</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Badanie jest obecnie w toku, aktualnie dostępne są wyniki z pierwszego roku analizy z datą odcięcia 08.12.2023.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc.</li> <li>• Sotatercept w dawce 0,3 mg/kg mc</li> </ul> <p>Placebo</p>	<p>Negatywny wynik testu ciążyowego, potwierdzony przez badacza przed rozpoczęciem podawania leku badanego; wyrażenie zgody na regularne testy ciążyowe w trakcie trwania badania i do 8 tygodni po ostatniej dawce badanego leku</p> <p>W przypadku aktywności seksualnej, wcześniejsze stosowanie i zgoda na kontynuowanie stosowania wysoce skutecznej antykoncepcji w połączeniu z metodą barierową bez przerwy, przez co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem terapii badanym lekiem, w trakcie badania (wliczając przerwy w podawaniu leku) i przez 16 tygodni (112 dni) po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku</p> <p>Powstrzymanie się od karmienia piersią dziecka lub oddawania krwi, jajeczek lub komórek jajowych przez czas trwania badania i przez co najmniej 16 tygodni (112 dni) po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku</p> <p>5. W przypadku uczestników płci męskiej:</p> <p>Zgoda na stosowanie prezerwatywy, zdefiniowanej jako męska prezerwatywa lateksowa lub prezerwatywa bez lateksu NIEwykonana z naturalnej (zwierzęcej) błony (np. poliuretanu), podczas kontaktu seksualnego z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym pod-czas uczestnictwa w badaniu, podczas przerw w podawaniu leku i przez co najmniej 16 tygodni (112 dni) po zakończeniu przyjmowania badanego produktu, nawet jeśli pacjent przeszedł udaną wazektomię</p> <p>Powstrzymanie się od oddawania krwi lub nasienia przez czas trwania badania i przez 16 tygodni (112 dni) po ostatniej dawce leku badanego</p> <p>6. Zgoda na brak udziału w jakichkolwiek innych badaniach leków/urządzeń, pod-czas uczestnictwa w badaniu MK-7962-004</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametry laboratoryjne (hematologia): Stężenie mocznika we krwi, kreatyniny, całkowitej bilirubiny, bezpośredniej bilirubiny, AST, ALT, ALP, sodu, potasu, chlorku, wapnia, fosforu, glukozy, magnezu, dwutlenku węgla i albuminy</li> <li>• Parametry laboratoryjne: Stężenie hormonu folikulotropowego (FSH)</li> <li>• Zmiana masy ciała od wartości początkowej</li> <li>• Zmiana ciśnienia krwi od wartości początkowej</li> <li>• Zmiana elektrokardiogramu (EKG) od wartości początkowej</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana w stosunku do wartości początkowej w teście 6-minutowego marszu (6MWT)</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości początkowej w poziomach N-końcowego pro-hormonu typu B (NT-proBNP)</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości początkowej w odsetku uczestników, u których nastąpiła poprawa w zmodyfikowanej klasyfikacji stanu funkcjonalnego New York Heart Association (NYHA)/Światowej Organizacji Zdrowia (WHO FC)</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości początkowej w oporze naczyniowym płuc (PVR) PVR jest zmienną hemodynamiczną krążenia płucnego i była mierzona za pomocą cewnikowania prawego serca (RHC). Zgłoszona zostanie zmiana w stosunku do wartości początkowej w PVR. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy.</li> <li>• Całkowite przeżycie (OS)</li> <li>• Niski wynik we francuskiej skali ryzyka. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy</li> <li>• Zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali Borg Dyspnea Scale Category Ratio 10 (Borg CR 10) Wynik Skala Borg CR 10 ocenia nasilenie duszności odczuwalne przez uczestnika. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy.</li> </ul>

6MWT — test 6-minutowego marszu; CTPA — angiografia tomografii komputerowej tętnic płucnych; eGFR — szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; HIV — wirus niedoboru odporności ludzkiej; MDRD — modyfikacja diety u chorych z nefropatią (ang. *modification of diet in renal disease*); NT-proBNP — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B, PCWP — ciśnienie zaklinowania; PVR — opór naczyniowy płuc; QTcF — Skorygowany odstęp QT; RHC — cewnikowanie prawostronne serca; SAE — poważne zdarzenie niepożądane; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 21 AKL wnioskodawcy. Pozostałe opracowania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 2.2 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Wyniki oceny jakości badania wg wnioskodawcy, która została zweryfikowana przez analityków Agencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badań znajdują się w rozdziale 3.2.6 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach STELLAR oraz PULSAR, na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji**

Domena	Ocena ryzyka	
	STELLAR	PULSAR
Randomizacja	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Sposób potraktowania brakujących danych	niskie	niskie
Wybiórcze raportowanie	niskie	wysokie
Ogólna jakość	niskie	wysokie

**Tabela 16. Ocena jakości badania jednoramiennego SOTERIA wg skali NICE**

Pytanie	Badanie
	SOTERIA
Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?	Tak
Czy precyzyjnie opisano cel badania?	Tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?	Tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?	Tak
Czy dane zbierano prospektywnie?	Tak
Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno?	Nie
Czy dokładnie opisano główne wyniki?	Tak
Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	Tak
<b>ŁĄCZNIE (maks. 8 pkt)</b>	<b>7 pkt</b>

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 11 AKL wnioskodawcy):

*Mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa sotaterceptu. Zidentyfikowano dwa randomizowane badania porównujące bezpośrednio terapię sotaterceptem z placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego. Są to badanie fazy 3 — STELLAR oraz badanie fazy 2 — PULSAR, w których brało udział łącznie 237 pacjentów w grupie sotaterceptu i 192 pacjentów w grupie placebo. Ponadto do analizy włączono trwające aktualnie badanie SOTERIA, stanowiące fazę przedłużoną wcześniejszych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sotaterceptu. Badanie SOTERIA nie zostało dotąd opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej. Nie odnaleziono żadnego badania, które umożliwiłoby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej sotaterceptu w analizowanym wskazaniu, co wynika z niedawnej daty rejestracji. W procesie wyszukiwania odnaleziono liczne trwające badania dotyczące skuteczności sotaterceptu jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego, jednak wyniki tych badań nie są jeszcze dostępne.*

Populacja w odnalezionych badaniach RCT była niewielka, co wynika z faktu, że PAH jest chorobą rzadką. Należy jednak zauważyć, że odnalezione badanie STELLAR pomimo rozmiaru populacji charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego, a analiza wyników wykazała istotność statystyczną dla punktów końcowych dotyczących skuteczności eksperymentalnej leku.

#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Skuteczność kliniczną sotaterceptu względem technologii alternatywnych oceniano w badaniach STELLAR oraz PULSAR. W związku z powyższym nie było potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.

Leki stosowane w ramach terapii podstawowej w badaniu STELLAR były zgodne z polską praktyką kliniczną. W badaniu PULSAR dopuszczono terapię ERA lub PDE5i (nie uwzględniono prostacyklin refundowanych aktualnie w PL).

W badaniu STELLAR dopuszczano stosowanie terapii schematem jednolekowym (4% pacjentów włączonych), co jest niezgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Niewielka rozbieżność populacji przedstawionej w PICO, która odzwierciedla wnioskowane założenia oraz kryteria włączenia do programu lekowego a populacją, dla której prezentowane są wyniki w badaniach STELLAR oraz PULSAR. Wniosek obejmuje pacjentów, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej było nieskuteczne lub źle tolerowane, z kolei kryteria włączenia w odnalezionych badaniach klinicznych nie zawierały zapisu o niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Należy jednak zauważyć, że selekcjonowanie wyłącznie pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność bądź nietolerancję terapii podstawowej, skutkowałoby znacznym spowolnieniem procesu rekrutacji oraz ograniczeniem liczby uczestników badania. Dodatkowo powodowałoby to opóźnienie dostępu do skutecznego leczenia u pacjentów, u których terapia podstawowa nie przynosi wystarczających efektów klinicznych. Ponadto należy podkreślić, że pod względem rozkładu pacjentów w poszczególnych klasach czynnościowych WHO oraz stosowania dwulekowej bądź trójlekowej terapii podstawowej zarówno populacja badania STELLAR jak i badania PULSAR pokrywała się z populacją wnioskowaną i była spójna z populacją w programie lekowym. Terapia podstawowa w badaniu STELLAR obejmowała terapię skojarzoną składającą się z leków należących do dwóch lub więcej z następujących klas: ERA, inhibitory PDE5, rozpuszczalne stymulatory cyklicznej guanylanowej i/lub analogi prostacykliny lub agonisty receptora prostacykliny. Są to grupy leków dostępne aktualnie dla polskich pacjentów w postaci terapii podstawowej, do której mogłyby zostać dodany sotatercept.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Badanie STELLAR**

###### *Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu*

U pacjentów leczonych sotaterceptem uzyskano klinicznie istotną i trwałą poprawę wyniku w teście 6-MWT (40,8 m od wartości początkowej) w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo w ramach terapii dodanej do optymalnej terapii podstawowej.

###### *Wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia*

Wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia była złożonym punktem końcowym, mierzonym odsetkiem pacjentów, którzy spełniali wszystkie trzy kryteria:

- poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu (6-MWT) [wzrost o  $\geq 30$  m] w stosunku do wartości wyjściowych,
- poprawa poziomu NT-proBNP [spadek o  $\geq 30\%$ ] w stosunku do wartości wyjściowych lub utrzymanie bądź osiągnięcie poziomu NT-proBNP  $< 300$  pg na mililitr

- poprawa klasy czynnościowej WHO w stosunku do stanu wyjściowego lub utrzymanie klasy II (poprawa z klasy III do II lub I, lub z klasy II do I bądź utrzymanie klasy II).

Stosowanie sotaterceptu wiązało się z lepszymi wynikami w zakresie wieloskładnikowej poprawy stanu zdrowia niż stosowanie placebo jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego.

#### *Zmiana oporu naczyniowego płuc*

Stosowanie sotaterceptu uwiązało się z lepszymi wynikami w zakresie zmiany oporu naczyniowego płuc niż stosowanie placebo jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego. Mediana zmiany od wartości początkowej wyniosła  $-165,1 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  [95% CI = (-176,0; -152,0)] w grupie sotaterceptu i  $32,8 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  [95% CI = (26,5; 40,0)] w grupie placebo. Przesunięcie lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna wyniosło  $-234,6 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  [95% CI = (-288,4; -180,8)] na korzyść sotaterceptu.

#### *Poprawa klasy czynnościowej WHO*

Poprawę klasy czynnościowej WHO w badaniu STELLAR definiowano jako poprawę z klasy III do II lub I, poprawę z klasy II do I bądź utrzymanie klasy II. Stosowanie sotaterceptu wiązało się z lepszymi wynikami w zakresie poprawy klasy czynnościowej WHO niż stosowanie placebo. U pacjentów otrzymujących sotatercept prawdopodobieństwo przejścia do niższej klasy czynnościowej WHO było znacznie większe w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo jako terapię dodaną do optymalnego leczenia podstawowego, niezależnie od wyjściowej klasy czynnościowej

#### *Zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B*

Wyniki 24-tygodniowej analizy wykazały, że stosowanie sotaterceptu wiązało się z lepszymi wynikami w zakresie zmiany poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B niż stosowanie placebo jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego. Mediana zmiany od wartości początkowej wyniosła  $-230,3 \text{ pg/ml}$  [95% CI = (-236,0; -223,0)] w grupie sotaterceptu i  $58,6 \text{ pg/ml}$  [95% CI = (46,0; 67,0)] w grupie placebo. Przesunięcie lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna wyniosło  $-441,6 \text{ pg/ml}$  [95% CI = (-573,5 do -309,6)] na korzyść sotaterceptu.

#### *Czas do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego*

Pogorszenie stanu klinicznego było definiowane jako wystąpienie jednego z poniższych zdarzeń:

- Planowany przeszczep płuc lub serca i płuc powiązany z pogorszeniem stanu klinicznego.
- Konieczność rozpoczęcia terapii ratunkowej z wykorzystaniem zatwierdzonego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego lub konieczność zwiększenia dawki prostacykliny podawanej w infuzji o 10% lub więcej.
- Konieczność wykonania septostomii przedsionkowej.
- Hospitalizacja z powodu pogorszenia nadciśnienia tętniczego płucnego ( $\geq 24$  godziny).
- Pogorszenie nadciśnienia tętniczego płucnego zdefiniowane jako wystąpienie obu następujących zdarzeń w dowolnym momencie, nawet jeśli rozpoczęły się w różnym czasie:
  - Pogorszenie klasy czynnościowej WHO w porównaniu do stanu wyjściowego.
  - Zmniejszenie dystansu 6-minutowego marszu o  $\geq 15\%$  w porównaniu do wartości wyjściowych, potwierdzone dwoma testami wykonanymi w odstępie co najmniej 4 godzin, ale nie dłuższym niż 1 tydzień.

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w rozkładzie czasu do wystąpienia zgonu lub pogorszenia klinicznego niezakończonego zgonem w grupie sotaterceptu i grupie placebo. Dla mediany obserwacji wynoszącej 32,7 tygodnia w obu grupach, współczynnik ryzyka w grupie sotaterceptu w porównaniu z grupą placebo wyniósł 0,16 (95% CI, 0,08 do 0,35).

#### *Niski wynik we francuskiej skali ryzyka*

Niski wynik we francuskiej skali ryzyka był definiowany jako spełnienie wszystkich trzech kryteriów niskiego ryzyka:

- I lub II klasa czynnościowa WHO,

- dystans 6-minutowego marszu >440 m,
- poziom NT-proBNP <300 pg na mililitr.

Stosowanie sotaterceptu było powiązane z lepszymi wynikami niż stosowanie placebo w zakresie wyniku we francuskiej skali ryzyka. Dla mediany wynoszącej 24 tygodnie, współczynnik ryzyka w grupie sotaterceptu w porównaniu z grupą placebo wynosił 2,93 (95% CI; 1,76 do 4,88).

#### Poprawa jakości życia — zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT

PAH-SYMPACT jest 23-elementowym narzędziem służącym do oceny wyników zgłaszanych przez pacjentów, które pozwala na ocenę objawów oraz fizycznych i psychologicznych skutków PAH. Wyniki dla danej domeny mieszczą się w zakresie od 0 do 4, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

Zmiany zarejestrowane w ciągu 24 tygodni analizy w badaniu STELLAR w ocenie kwestionariusza PAH-SYMPACT wykazały większą poprawę w przypadku sotaterceptu niż w przypadku placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego. Statystycznie istotnie lepsze wyniki dla grupy leczonej sotaterceptem zaobserwowano w domenach dotyczących wpływu choroby na stan fizyczny oraz objawów sercowo-płucnych. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w wynikach domeny wpływu na umiejętności poznawcze/stan emocjonalny.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności porównania sotatercept vs placebo – badanie STELLAR**

Punkt końcowy	Parametr	Wyniki	
		SOT, N= 163	PLC, N= 160
Zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT)	Mediana, m (95% CI)	34,4 (33,0; 35,5)	1,0 (-0,3; 3,5)
	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, m (95% CI)	40,8 (27,5; 54,1)	
Wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia	OR (95% CI)	5,69 (3,10; 10,42)	
	RD (95% CI)	28,83 (19,98; 37,67)	
Zmiana oporu naczyniowego płuc	Zmiana oporu naczyniowego płuc, dyn*s*cm <sup>-5</sup> (95% CI)	-165,1 (-176,0; -152,0)	32,8 (26,5; 40,0)
	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, dyn*s*cm <sup>-5</sup> (95% CI)	-234,6 (-288,4; -180,8)	
Zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B	Zmiana poziomu NT-proBNP, pg/ml (95% CI)	-230,3 (-236,0; -223,0)	58,6 (46,0; 67,0)
	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, pg/ml (95% CI)	-441,6 (-573,5; -309,6)	
Poprawa klasy czynnościowej WHO w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej	OR (95% CI)	2,60 (1,48; 4,56)	
	RD (95% CI)	15,61 (6,79; 24,43)	
Zgonu lub pogorszenie stanu klinicznego	OR (95% CI)	0,16 (0,08; 0,35)	
	RD (95% CI)	-20,73 (-28,40; -13,06)	
Niski wynik we francuskiej skali ryzyka	OR (95% CI)	2,93 (1,76; 4,88)	
	RD (95% CI)	21,27 (11,64; 30,90)	
Zmiana wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT —domena dotycząca wpływu choroby na stan fizyczny	Zmiana wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT (95% CI)	-0,13 (-0,15; 0,00)	
	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, (95% CI)	-0,26 (-0,49; -0,04)	
Zmiana wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT — domena dotycząca objawów sercowo-płucnych	Zmiana wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT (95% CI)	-0,12 (-0,14; -0,08)	
	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, (95% CI)	-0,13 (-0,26; -0,01)	

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; OR — iloraz szans ; RD — różnica ryzyka; 6-MWT — test 6-minutowego marszu; LS — metoda najmniejszych kwadratów; m — metry

**Badanie PULSAR***Zmiana oporu naczyniowego płuc*

Sotatercept zapewnił statystycznie istotne zmniejszenie oporu naczyniowego płuc (PVR) w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie terapii podstawowej w 24-tygodniowym okresie kontrolowanym placebo.

*Zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT)*

W populacji ITT średnia zmiana LS (zmiana obliczana metodą najmniejszych kwadratów, ang. *least squares*) od wartości początkowej w teście 6-minutowego marszu w tygodniu 24. wyniosła 50,1 m w grupie sotaterceptu 0,7 mg/kg mc., w porównaniu ze wzrostem o 28,7 m w grupie placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego. Średnia różnica LS między grupą sotaterceptu 0,7 mg/kg mc. a grupą placebo wyniosła 21,4 m [95% CI = (-2,8; 45,7)].

*Zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B*

Stosowanie sotaterceptu wiązało się z lepszymi wynikami w zakresie zmiany poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B niż stosowanie placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego. Średnia różnica LS między grupą sotaterceptu 0,7 mg/kg mc. a grupą placebo wyniosła -651,0 pg/ml [95% CI = (-1043,3; -258,7)].

W zakresach pozostałych punktów końcowych:

- przesunięcia skurczowego od płaszczyzny pierścienia,
- poprawy klasy czynnościowej WHO,
- pogorszenia stanu klinicznego,

nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy zastosowaniem sotaterceptu a stosowaniem placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności porównania sotatercept vs placebo – badanie PULSAR**

Okres obserwacji	Punkt końcowy	Parametr	Wyniki	
			SOT, N = 42	PLC, N= 32
24 tygodnie	Zmiana oporu naczyniowego płuc	Średnia różnica LS, dyn·s·cm <sup>-5</sup> (95% CI),	<b>-239,5 (-329,3; -149,7)</b>	
	Zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT)	Średnia różnica LS, m (95% CI)	21,4 (-2,8; 45,7)	
	Zmiana poziomu NT-proBNP	Średnia różnica LS, pg/ml (95% CI)	<b>-651 (-1043,3; -258,7)</b>	
	Przesunięcie skurczowe od płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej	Średnia różnica LS, cm (95% CI)	-0,1 (-0,2; 0,08)	
	Poprawa klasy czynnościowej WHO	OR (95% CI)	1,40 (0,37; 5,27)	
	Pogorszenie stanu klinicznego	OR (95% CI)	0,37 (0,03; 4,22)	

CI — przedział ufności; N — liczba badanych; OR — iloraz szans ; RD — różnica ryzyka; 6-MWT — test 6-minutowego marszu; LS — metoda najmniejszych kwadratów; m — metry;

**Faza przedłużona badania PULSAR 18-24 m-ce**

W miesiącach 18-24 grupa kontynuująca leczenie sotaterceptem utrzymywała poprawę w zakresie 6MWD, WHO FC i NT-proBNP od końca 24. tygodnia. W szczególności poprawa WHO FC była statystycznie istotna w porównaniu z końcem okresu leczenia placebo w 24. tygodniu: Pacjenci, którzy kontynuowali leczenie sotaterceptem doświadczali poprawy WHO FC, przy czym ponad 20% pacjentów osiągnęło FC I, a prawie 70% pacjentów osiągnęło lub utrzymało FC II do miesiąca 18-24.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności porównania sotatercept vs placebo – faza przedłużona badanie PULSAR

Punkt końcowy	Zmiana terapii z placebo na sotatercept, N=30				Kontynuacja terapii sotaterceptem, N=67				
	Wartość wyjściowa	EOP	Miesiące 18–24	Zmiana od wartości wyjściowej do miesiący 18–24	Wartość wyjściowa	EOP	Miesiące 18–24	Zmiana od wartości wyjściowej do miesiący 18–24 #	Zmiana od EOP do miesiący 18–24
<b>PVR, dyn·s·cm<sup>-5</sup> (SD)</b>	802 (331), N=30	774 (355), N=30	583 (310), N=25	-223 (58)+,§ N=30	784 (372), N=67	564 (268), N=67	538 (199), N=57	-213 (254), N=57	-3 (159), N=57
<b>6MWD, m (SD)</b>	409 (66), N=30	439 (85), N=30	480 (73), N=25	61 (13)+,§ N=30	398 (86), N=67	451 (96), N=67	458 (110), N=62	60 (81), N=62	7 (61), N=62
<b>WHO FC, numerycznie (SD)</b>	2,4 (0,5), N=30	2,3 (0,5), N=30	1,9 (0,6), N=28	-0,6 (0,7), N=28	2,4 (0,5), N=67	2,1 (0,5), N=67	1,9 (0,5), N=63	-0,4 (0,6), N=63	-0,2 (0,5), N=63
<b>NT-proBNP, pg/ml (SD)</b>	840 (1247), N=30	1059,2 (1334,08), N=30	363 (702), N=28	-506,2 (1190), N=2	777,4 (1051,03), N=66	350 (648), N=67	268 (457), N=64	-470,5 (910,44), N=63	-76 (598), N=64

Jeżeli nie wskazano inaczej, wszystkie podane wartości są średnimi. W nawiasach podano wartości SD. Wartość wyjściowa odnosi się do miesiąca 0 (początek badania); ¶ — nominalne wartości p odpowiadające zmianie od końca EOP do miesiący 18–24; + — wielokrotna imputacja; § — wartości są średnimi, a w nawiasach podano wartość SE; f — nominalna wartość p.

6MWD — dystans 6-minutowego marszu; EOP — koniec okresu leczenia kontrolowanego placebo; N — liczba badanych; NT-proBNP — N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B; p — wartość p; PVR — opór naczyniowy płuc; SD — odchylenie standardowe; SE — błąd standardowy; WHO FC — klasa czynnościowa Światowej Organizacji Zdrowia

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa polega na porównaniu bezpośrednim sotaterceptu z placebo (badania STELLAR i PULSAR) w populacji dorosłych pacjentów cierpiących na tętnicze nadciśnienie płucne z klasą czynnościową II do III wg WHO.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w części przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią sotaterceptem i placebo, z następującymi wyjątkami:

Wyniki z badania STELLAR wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania:

- zdarzeń powiązanych z terapią;
- zwiększonego poziomu hemoglobiny: zwiększonego hematokrytu lub zwiększonej liczby czerwonych krwinek;
- zdarzeń związanych z krwawieniem;
- teleangiektazji;
- krwawienia z nosa;
- zawrotów głowy;

u osób stosujących sotatercept niż u osób stosujących placebo zarówno dla miar względnych, jak i bezwzględnych.

Występowanie zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia było istotnie statystycznie częstsze u osób stosujących placebo.

Wyniki z badania PULSAR nie wykazały istotnie statystycznie częstszego występowania zdarzeń niepożądanych w żadnej z badanych grup.

Tabela 20. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa sotaterceptu w porównaniu z placebo (Hooper 2023)

Stopień zdarzenia	Sotatercept, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki
<b>Zdarzenie niepożądane</b>			
Powiązane ze stosowaniem sotaterceptu bądź placebo	67/163 (41,1%)	41/160 (25,6%)	OR = 2,03 (1,26; 3,25)
			RD = 15,48 (5,34; 25,62)
<b>Poważne działania niepożądane</b>			
Prowadzące do przerwania leczenia	1/163 (0,6%)	8/160 (5,0%)	OR = 0,12 (0,01; 0,95)
			RD = -4,39 (-7,97; -0,80)
Zwiększony poziom hemoglobiny: zwiększony hematokryt lub zwiększona liczba czerwonych krwinek	9/163 (5,5%)	0/160 (0,0%)	OR = 19,74 (1,14; 342,06)
			RD = 5,52 (1,84; 9,20)
Zdarzenia związane z krwawieniem	35/163 (21,5%)	20/160 (12,5%)	OR = 1,91 (1,05; 3,49)
			RD = 8,97 (0,85; 17,10)
Teleangiektazja	17/163 (10,4%)	5/160 (3,1%)	OR = 3,61 (1,30; 10,03)
			RD = 7,30 (1,89; 12,72)
<b>Zdarzenia niepożądane zgłaszane u ≥10% pacjentów w obu grupach</b>			
Krwawienie z nosa	20/163 (12,3%)	3/160 (1,9%)	OR = 7,32 (2,13; 25,15)
			RD = 10,39 (4,94; 15,85)
Teleangiektazja	17/163 (10,4%)	5/160 (3,1%)	OR = 3,61 (1,30; 10,03)
			RD = 7,30 (1,89; 12,72)
Zawroty głowy	17/163 (10,4%)	3/160 (1,9%)	OR = 6,09 (1,75; 21,22)
			RD = 8,55 (3,41; 13,70)

CI — przedział ufności; ITT — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); OR — iloraz szans; RD — różnica ryzyka.

Tabela 21. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa sotaterceptu w porównaniu z placebo (z datą odcięcia 06.12.2022)

Stopień zdarzenia	Sotatercept, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki
<b>Zdarzenie niepożądane</b>			
powiązane ze stosowaniem sotaterceptu bądź placebo			
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu klinicznym</b>			
Małopłytkowość			
Podwyższony poziom hemoglobiny			
<b>Zdarzenia niepożądane zgłaszane u ≥10% pacjentów w obu grupach</b>			
Krwawienie z nosa			

CI — przedział ufności; ITT — populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); n.d. — nie dotyczy; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Winrevair** (data ostatniej aktualizacji 28.03.2025 r.)

Zgodnie z ChPL Winrevair działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku leczenia PAH bardzo często ( $\geq 1/10$ ) były:

- Trombocytopenia, zwiększone stężenie hemoglobiny, zawroty głowy, ból głowy, krwawienie z nosa, biegunka, teleangiektazja, wysypka.

#### **Najważniejsze ostrzeżenia wg ChPL Winrevair**

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### Erytrocytoza

Podczas leczenia sotaterceptem u pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia Hgb. Ciężka erytrocytoza może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zespołu nadlepkoci. Należy zachować ostrożność u pacjentów z erytrocytozą, u których występuje zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla pierwszych 5 dawek lub dłużej, jeśli wartości są niestabilne, przed podaniem każdej dawki należy monitorować stężenie Hgb, a następnie co 3 do 6 miesięcy w celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki. Jeśli u pacjenta rozwinie się erytrocytoza, HCP powinien rozważyć ponowną ocenę techniki podawania przez pacjenta lub opiekuna.

##### Ciężka trombocytopenia

U niektórych pacjentów przyjmujących sotatercept obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi, w tym ciężką trombocytopenię (liczba płytek krwi na poziomie  $< 50 \times 10^9/l$ ). Trombocytopenię zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących także wlew prostacykliny (21,5%) w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymywali wlewu prostacykliny (3,1%). Ciężka trombocytopenia może zwiększać ryzyko krwawień. Dla pierwszych 5 dawek lub dłużej, jeśli wartości są niestabilne, przed podaniem każdej dawki należy monitorować liczbę płytek krwi, a następnie co 3 do 6 miesięcy w celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki.

##### Ciężkie krwawienie

W badaniach klinicznych podczas leczenia sotaterceptem u 4,3% pacjentów obserwowano ciężkie krwawienia (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy). U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie krwawienia, częściej stosowano leczenie podstawowe prostacykliną i (lub) leki przeciwzakrzepowe, mieli małą liczbę płytek krwi lub byli w wieku 65 lat lub starsi. Należy poinformować pacjentów o jakichkolwiek objawach przedmiotowych i podmiotowych utraty krwi. Lekarz powinien odpowiednio ocenić i leczyć zdarzenia związane z krwawieniem. Nie należy podawać sotaterceptu jeśli u pacjenta występuje ciężkie krwawienie.

##### URPL

Do dnia 16.04.2025 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie sotaterceptu.

##### FDA

Do dnia 16.04.2025 r. na stronie internetowej FDA nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie sotaterceptu.

Źródło: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

**EMA**

Do dnia 16.04.2025 r. na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie sotaterceptu.

*Źródło: EMA Winrevair*

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis)

##### Horyzont

W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy, który został osiągnięty poprzez przyjęcie 30-letniego okresu w analizie. Dodatkowo, długość horyzontu czasowego testowano w ramach analizy wrażliwości.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent).

##### Porównanie

Przyjęto, że komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej optymalnej terapii podstawowej (BGT, ang. background therapy) dwu- lub trzylekowej.

Terapia podstawowa mogła się składać z dwóch różnych leków z poniższych kategorii:

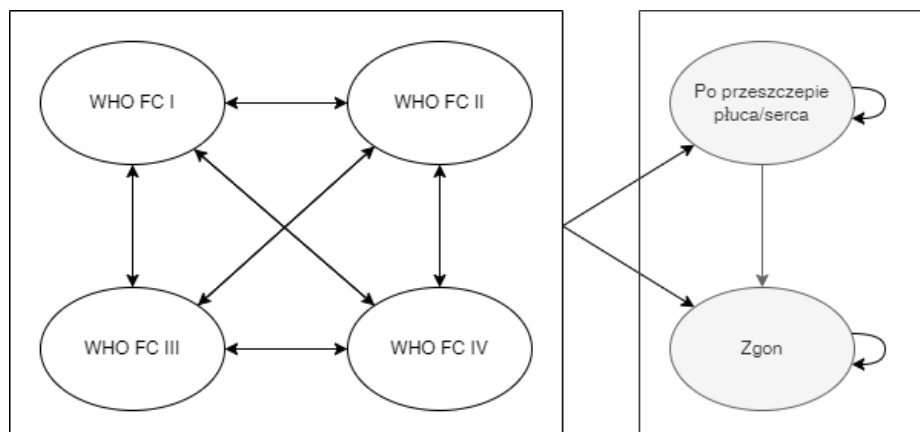
- ERA: bosentan, macitentan,
- PDE-5i: sildenafil, tadalafil lub sGC: riociguat,

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.

##### Struktura modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel na zlecenie wnioskodawcy i dostosowanego do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących struktury klas WHO FC w populacji docelowej, średniej wieku pacjentów, zużycia zasobów, tablic trwania życia, użyteczności oraz kosztów jednostkowych.



Rysunek 3. Charakterystyka modelu ekonomicznego [AE wnioskodawcy]

**Tabela 22. Opis poszczególnych stanów zdrowia występujących w modelu**

Stan zdrowia	Opis
WHO FC I*	Pacjenci z diagnozą PAH, bez ograniczeń w aktywności.
WHO FC II*	Pacjenci z diagnozą PAH, z niewielkimi ograniczeniami w aktywności. Zwyczajna fizyczna aktywność sprawia duszności, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stany bliskie omdleniu. Komfort w spoczynku.
WHO FC III*	Pacjenci z diagnozą PAH, ze znacznymi ograniczeniami w aktywności. Mniej niż zwyczajna aktywność fizyczna powoduje duszności, zmęczenie, pólę w klatce piersiowej lub omdlenia. Komfort w spoczynku.
WHO FC IV*	Pacjenci z diagnozą PAH, bez możliwości jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez objawów. W spoczynku mogą się pojawiać duszności lub zmęczenie.
Po przeszczepieniu płuca/serca	Pacjenci z PAH po przeszczepieniu płuca/serca.
Zgon	Zgon.

\* Klasyfikacja czynnościowa PH według Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 roku, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA [ESC/ERS 2022].

WHO FC — powszechnie używane narzędzie do oceny prawdopodobieństwa przeżycia u pacjentów z PAH; FC — klasa funkcjonalności; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia;

Pacjenci w modelu rozpoczynają w stanie WHO FC II lub III, co odpowiada populacji docelowej i danym z badania STELLAR. W trakcie kolejnych cykli mogą pozostawać w tej samej klasie funkcjonalnej WHO, przechodzić do innych klas, zostać zakwalifikowani do przeszczepienia płuca/serca (dotyczy WHO FC III i IV) lub umrzeć, zgodnie z ustalonymi prawdopodobieństwami przejść.

Model uwzględnia zróżnicowane ryzyko zgonu, koszty i jakość życia (HRQoL) zależnie od stanu zdrowia pacjenta. Struktura pacjentów w poszczególnych stanach była podstawą do kalkulacji lat życia (LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz kosztów w całym horyzoncie czasowym analizy.

Długość cykli modelu odpowiada fazom badania STELLAR: pierwszy cykl trwa 3 tygodnie, drugi – 9 tygodni, a kolejne – po 12 tygodni. Uwzględniono także korektę połowy cyklu, co miało na celu zapewnienie precyzyjnego odwzorowania zmian w klasach WHO FC i związanych z nimi kosztów.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Model oparto oraz zasilono danymi z badania STELLAR. Badanie STELLAR jest jednym z trzech odnalezionych badań w ramach analizy klinicznej, kolejnymi są badania PULSAR oraz nieopublikowane badanie SOTERIA. Wnioskodawca zdecydował nie wykorzystywać badania PULSAR ze względu na poniższe argumenty:

- Badanie PULSAR zostało zaprojektowane jako badanie II fazy, w związku z czym głównym jego celem było zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii — wyniki dotyczące skuteczności terapii były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Wyniki skuteczności w badaniu PULSAR zostały zebrane pośród znacznie mniejszej populacji pacjentów (N=42 dla ostatniej dawki sotaterceptu oraz N=32 dla placebo) w porównaniu do badania STELLAR (N=163 dla sotaterceptu, N=160 dla placebo).
- Jak wskazano w analizie klinicznej, ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu PULSAR oceniono na wysokie, natomiast w badaniu STELLAR na niskie.

Badanie SOTERIA natomiast jest badaniem do tej pory nieopublikowanym. W związku z tym badanie STELLAR było bardziej informatywne i właściwe do wykorzystania na potrzeby przygotowania modelu.

W modelu farmakoekonomicznym ryzyko zgonu oszacowano poprzez dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera (KM) opracowanych na podstawie 5-letnich danych z rejestru REVEAL, obejmujących pacjentów z PAH. Osobne krzywe parametryczne dopasowano dla każdej z czterech klas WHO FC.

W analizie podstawowej dopasowanie przeprowadzono jednocześnie dla wszystkich klas, natomiast osobne dopasowania wykorzystano w analizie wrażliwości. Wybór najlepszego modelu parametrycznego oparto na analizie dopasowania (z użyciem kryteriów AIC i BIC) oraz opinii ekspertów klinicznych, którzy oceniali również kliniczną zasadność długoterminowego przebiegu krzywych.

Spośród rozważanych modeli, krzywe Weibulla i Gamma zostały uznane przez ekspertów za najbardziej adekwatne klinicznie ze względu na stabilny, lekko rosnący przebieg ryzyka zgonu. Model gamma, wykazujący lepsze dopasowanie według AIC i BIC, został zastosowany w analizie głównej, natomiast model Weibulla wykorzystano w analizie wrażliwości.

### Uwzględnione koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, otrzymujących terapie dwu- lub trzylekowe, z perspektywy płatnika publicznego w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz kosztów leków w ramach terapii podstawowej uwzględniono koszty podania leków w ramach programu lekowego, koszty hospitalizacji, koszty standardowej opieki (w ramach której uwzględniano koszty wizyt kontrolnych, diagnostyki i monitorowania, wizyt ambulatoryjnych oraz tlenoterapii — koszty ponoszone w ramach programu lekowego oraz dodatkowe, nieuwzględnione w programie lekowym) oraz koszty opieki terminalnej.

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu farmakoekonomicznym uwzględniono wpływ nadciśnienia płucnego (PAH) na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL), w celu oszacowania lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Kluczowym czynnikiem wpływającym na wartość użyteczności była klasa WHO FC, w której znajdował się pacjent. Wartości QALY obliczano, ważąc udział pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia przez przypisaną do nich użyteczność w każdym cyklu modelu.

W analizie podstawowej wykorzystano dane z badania STELLAR, przeliczone przy użyciu polskiego *value-set* (Golicki 2019). Dane te pochodziły z kwestionariusza EQ-5D-5L, a mapowanie wartości wykonano na podstawie algorytmu amerykańskiego (Pickard 2015). Dla stanu po przeszczepieniu płuca/serca przyjęto wartość użyteczności równą tej dla klasy WHO FC I z uwagi na brak danych empirycznych.

Dodatkowo przeprowadzono przegląd literatury w celu identyfikacji alternatywnych danych użyteczności do analizy wrażliwości. W modelu uwzględniono także dekrementy użyteczności wynikające z niektórych interwencji (np. iniekcje, inhalacje) oraz zdarzeń klinicznych (np. hospitalizacje, przeszczepienie),

### Dyskontowanie

W analizie zastosowano roczne stopy dyskontowe zgodnie z wytycznymi – 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych (QALY). W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe oszacowania z zastosowaniem stopy dyskontowej równej 0% zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	terapia podstawowa + sotatercept	terapia podstawowa
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
<b>Bez RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]	1 313 690,93	
<b>Z RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii podstawowej wraz z sotaterceptem w miejsce samej terapii podstawowej jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania z komparatorem wyniósł 1 313 690 zł/QALY w wariancie bez RSS, z kolei w wariancie z RSS wyniósł [redacted] zł/QALY. [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 zł/QALY).

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Cena zbytu netto sotaterceptu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu (217 641 zł/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, odpowiednio dla opakowań 45 mg, 60 mg, 90 mg i 120 mg, wynosi [REDACTED].

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości w celu oceny wpływu zmian kluczowych parametrów modelu na jego wyniki. Scenariuszowa analiza wrażliwości obejmowała testowanie takich parametrów jak horyzont czasowy czy stopy dyskontowania. Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 2.5.2. AE wnioskodawcy.

Przeprowadzono również deterministyczną analizę wrażliwości (ang. deterministic sensitivity analysis), aby zbadać parametry o największym wpływie na wyniki modelu. W ramach analizy zmieniano pojedynczy czynnik, sprawdzając w jaki sposób będzie wpływał na wyniki analizy. W przypadku każdego parametru badano najniższą oraz najwyższą możliwą wartość w ramach 95% przedziału ufności. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.5.2. AE wnioskodawcy.

Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis), aby zbadać wpływ błędów w obliczeniach na podstawie prób losowych. W analizie, wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano wartości wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano empiryczny rozkład prawdopodobieństwa wartości wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.2. AE wnioskodawcy.

### Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Leczenie sotaterceptem wiązało się z [REDACTED]

(scenariusz B, stopy dyskontowe = 0%).

Najniższe wartości współczynnika ICUR uzyskano w scenariuszu H1 (populacja pacjentów stosujących terapię dwulekową):

- bez RSS: 1 257 137,67 zł/QALY [REDACTED]

Najwyższe wartości ICUR zaobserwowano w scenariuszu G (zmiana użyteczności):

- bez RSS: 1 724 164,72 zł/QALY
- z RSS: [REDACTED]

Cena progowa sotaterceptu (dla różnych dawek) wahała się:

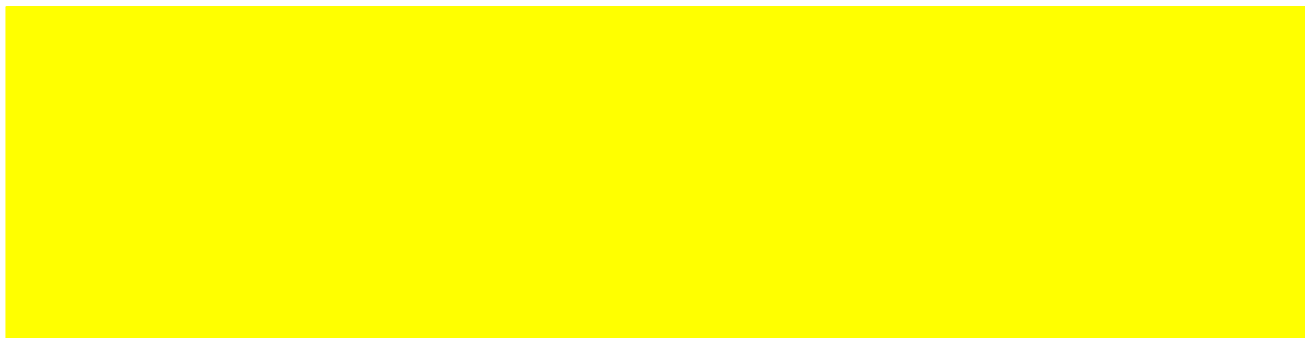
- od [REDACTED] (dla 45 mg w scenariuszu H2, populacja pacjentów stosujących terapię trzylekową)
- do [REDACTED] (dla 120 mg w scenariuszu H1, populacja pacjentów stosujących terapię dwulekową)

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.2. AE wnioskodawcy.

### Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości

Na poniższym rysunku przedstawiono wykres tornado (wersja z RSS). Największy wpływ na wyniki ma wartość HR dla śmiertelności pacjentów w trzech klasach WHO FC II, III i IV.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. AE wnioskodawcy.



**Rysunek 4. Wykres tornado ICUR dla porównania sotatercept + terapia podstawowa vs terapia podstawowa – wersja z RSS [AE wnioskodawcy]**

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej zostały przedstawione w formie wykresu rozrzutu – z RSS. Umieszczono 1000 punktów uzyskanych w symulacji, pokazujących różnicę w efektach (oś X) oraz kosztach (oś Y) pomiędzy terapiami. Dodatkowo, rezultaty zilustrowano za pomocą krzywych akceptowalności, które obrazują prawdopodobieństwo opłacalności terapii w zależności od przyjętego progu kosztowej efektywności.

Z analizy wynika, że dla przyjętego progu finansowania wynoszącego 217 641 zł/QALY, sotatercept wypada powyżej tej granicy w porównaniu do leczenia podstawowego.

Krzywe akceptowalności wskazują, że:

- bez RSS: prawdopodobieństwo opłacalności zaczyna istotnie rosnąć przy progu około 1 mln zł/QALY,



Szczegóły oraz wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w rozdz. 3.4. AE wnioskodawcy.



**Rysunek 5. Wykres rozrzutu dla porównania terapii sotatercept + terapia podstawowa vs terapia podstawowa – wersja z RSS [AE wnioskodawcy]**



Rysunek 6. Krzywa akceptowalności dla porównania sotatercept + terapia podstawowa vs terapia podstawowa – wersja z RSS [AE wnioskodawcy]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegóły w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który został osiągnięty poprzez przyjęcie 30-letniego okresu w analizie. Dodatkowo, długość horyzontu czasowego testowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości, deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

## Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4.2, AE wnioskodawcy)

- *Ważne ograniczenia niniejszej analizy niesie samo badanie STELLAR wykorzystane do parametryzacji większości wartości klinicznych. Pomimo że, badanie to było najbardziej informatywnym źródłem danych o wysokiej jakości, niesie jednak ze sobą pewne ograniczenia – najważniejszym był krótki horyzont obserwacji pacjentów, który niósł trudności w parametryzacji modelu przeprowadzonego w horyzoncie dożywotnym. Krótkoterminowość badania może ograniczać możliwość generalizacji wniosków z modelu poza okres trwania badania. Dodatkowo ze względu na krótki horyzont badania oraz ograniczoną populację pacjentów, otrzymano niewystarczające dane dotyczące zdarzeń rzadkich (np. prawdopodobieństwa zgonu czy przeszczepu) aby wykorzystać je w parametryzacji tych wartości. W modelu konieczne było wykorzystanie zewnętrznych informacji do parametryzacji niektórych wartości przyjętych w analizie. W tym celu wykorzystano badanie SOTERIA (długoterminowe badanie typu open-label), w którym dodatkowo potwierdzono efekt kliniczny sotaterceptu. Dodatkowo w parametryzacji niektórych stanów zdrowia wykorzystano opinie ekspertów klinicznych. Aby określić odporność modelu na przyjęte założenia oraz przyjętą parametryzację poszczególnych danych przeprowadzono analizę wrażliwości, w której wykazano odporność wyników na przyjęte wartości. Dodatkowo wydaje się, że aktualnie dla nowych terapii, taki typ budowy modelu (a zatem ekstrapolacja wyników badań RCT o względnie krótkim horyzoncie) jest obecnie standardem.*
- *W modelu dodatkowo nie było możliwe określenie bezpośredniego wpływu hospitalizacji pacjentów z PAH na prawdopodobieństwo zgonu, głównie ze względu na ograniczoną liczbę zgonów przed i po hospitalizacji w badaniu STELLAR. Zdecydowano się zatem uwzględnić prawdopodobieństwo zgonu zależne od klasy WHO FC, w której przebywa pacjent na podstawie danych z badania COMPERA. To podejście wydaje się być jednakowo zgodne klinicznie, niosąc spójne wyniki w modelu.*
- *Model dodatkowo niesie ze sobą typowe ograniczenia w przypadku modeli Markowa. Przykładowo w tego typu modelach zakłada się homogeniczność populacji w poszczególnych stanach zdrowia, gdzie w rzeczywistości może występować heterogeniczność w charakterystyce pacjentów, odpowiedzi na leczenie oraz wykorzystaniu zasobów, co może nie zostać uchwycone w tego typu modelach. Jednak w przypadku, gdy nie ma danych świadczących o tej heterogeniczności w sposób bezpośredni, należy przypuszczać, że model jest możliwie najlepszym przybliżeniem rzeczywistych procesów, a jego wyniki są wysoce wiarygodne.*

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model zaproponowany przez wnioskodawcę oparto na strukturze Markowa z sześcioma wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia.

Komparator został dobrany zgodnie z aktualną praktyką kliniczną i programem lekowym B.31.

W analizie uwzględniono odpowiedni horyzont czasowy oraz właściwy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu.

Stany w modelu oparto o klasę czynnościową według klasyfikacji WHO (WHO FC). Klasa czynnościowa nie odzwierciedla w pełni stanu pacjenta i jest tylko jedną ze składowych oceny ryzyka oraz doboru interwencji. Oparcie stanów w modelu zgodne jest z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego, w którym kwalifikacja uzależniona jest od II lub III klasy czynnościowej. Szczegóły dotyczące wykorzystania klasy czynnościowej przedstawiono w rozdziale 7. Uwagi do zapisów programu lekowego.

Dane wejściowe modelu oparto głównie na badaniu STELLAR, które miało ograniczony horyzont obserwacji (24 tygodnie), a ekstrapolacja efektu klinicznego poza ten okres opiera się na założeniu jego trwałości. Wnioskodawca przyjął metodę LOCF (ang. last observation carried forward), co budzi wątpliwości z metodologicznego punktu widzenia, brak jest silnych podstaw empirycznych, by zakładać stabilność efektu przez całe życie chorego, szczególnie w przypadku leku o nowym mechanizmie działania i bez długoletnich danych obserwacyjnych. Takie założenie może prowadzić do istotnego przeszacowania korzyści zdrowotnych terapii.

Dodatkowo, przyjęcie jednakowego prawdopodobieństwa przejścia dla obu ramion z klas WHO FC I i IV, ze względu na małą liczebność, może zaburzać realizm modelu, nie przeprowadzono analizy wpływu tych założeń na wyniki końcowe (brak analizy wrażliwości dla tego wariantu). Ryzyko przeszczepienia i zgonu również oparto na zewnętrznych danych (rejstry COMPERA, REVEAL), ale nie wskazano, na ile dane te są zgodne z warunkami polskiego systemu ochrony zdrowia.

Z punktu widzenia oceny jakości danych, część parametrów kosztowych oparto na „ankietach eksperckich”, co może prowadzić do niepewności oszacowań. W szczególności struktura intensyfikacji/deintensyfikacji leczenia oraz użycie leków zależne od klasy WHO FC bazuje na ocenach eksperckich, bez wsparcia krajowych danych epidemiologicznych.

Model zastosowany w analizie efektywności został skonstruowany prawidłowo. Choć konstrukcja modelu spełnia formalne wymagania metodyczne, jego podstawowe założenia (szczególnie dotyczące trwałości efektu, uproszczeń w przejściach klinicznych oraz niepewności wokół kosztów i użyteczności) mogą prowadzić do przeszacowania efektywności kosztowej terapii sotaterceptem. Brak odniesień do niezależnych analiz weryfikacyjnych (np. raportów ERG dla NICE) również ogranicza możliwość oceny rzetelności modelu względem międzynarodowych standardów.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Parametry skuteczności oparto na badaniu STELLAR, które miało ograniczony horyzont (24 tygodnie), a efekt terapeutyczny po tym okresie przyjęto jako stały, bez wygasania. Takie podejście, mimo że testowane w analizie wrażliwości, może prowadzić do przeszacowania korzyści zdrowotnych. Uzasadnienie wyboru metody LOCF nie jest wystarczające, zwłaszcza przy braku długoterminowych danych potwierdzających stabilność efektu.

Wartości użyteczności zaczerpnięto z badania STELLAR i przeliczone na podstawie polskiego zestawu wartości, co jest zgodne z wymaganiami AOTMiT. Jednak dla stanu po przeszczepieniu założono wartość identyczną jak dla WHO FC I, mimo braku empirycznych danych. Przyjęcie takiego założenia może znacząco zawyżać przyrost QALY i nie zostało wystarczająco uzasadnione. W scenariuszowej analizie wrażliwości wykorzystano dane alternatywne (Nafees 2023, Hernandez Alava 2018), które sugerują znacznie niższą jakość życia w klasach WHO FC III–IV, co wpływa na wyniki modelu.

Koszty terapii podstawowej wyliczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz komunikatów DGL. Struktura stosowania leków (zwłaszcza dożylnych prostacyklin) oraz intensyfikacji leczenia została oparta głównie na ankietach ekspertów, bez wsparcia danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. Zwiększa to niepewność oszacowań i ogranicza możliwość ich niezależnej weryfikacji.

W badaniu STELLAR (na którym opiera się model) działania niepożądane występowały z podobną częstością w obu grupach (badanej oraz komparatora). W związku z tym wnioskodawca zdecydował się je całkowicie pominąć w modelu, uznając, że nie mają wpływu na różnicę kosztów między grupami. Mimo że różnice nie były istotne statystycznie, całkowite pominięcie tego elementu może zaniżyć koszty terapii.

Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu. Ocena obejmowała porównanie prognozowanej dystrybucji pacjentów według klas WHO FC, śmiertelności, częstości przeszczepów oraz hospitalizacji z danymi obserwowanymi w badaniu STELLAR.

#### Walidacja zewnętrzna

Model porównano z danymi z rejestru REVEAL (dot. charakterystyki pacjentów) oraz z wynikami analiz HTA z Kanady i Australii (CADTH, Tran-Duy, Coyle). Wskazano podobieństwo średnich QALY i LY dla terapii podstawowej, choć nie omówiono dokładnie przyczyn różnic między analizami. Zakres walidacji zewnętrznej można uznać za prawidłowy.

W toku weryfikacji modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali bezpośrednich błędów obliczeniowych w strukturze modelu lub zastosowanych formułach.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

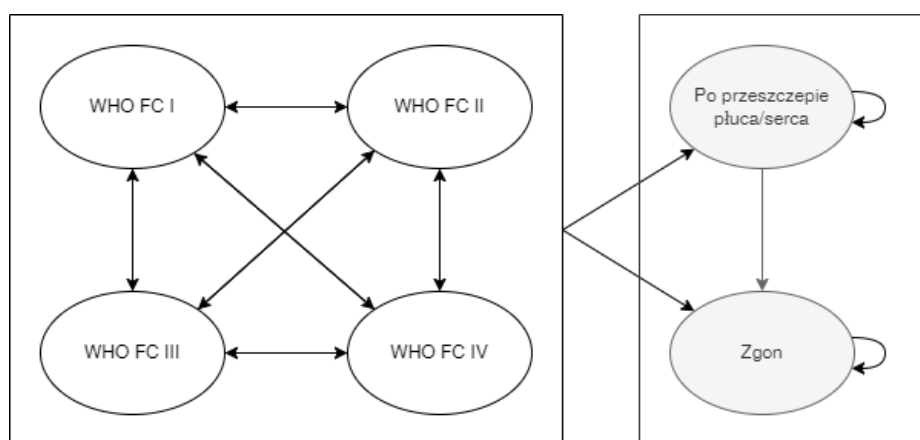
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Struktura modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto o założenia modelu analizy ekonomicznej. Model oparto o sześć wykluczających się wzajemnie stanów zdrowia (przedstawiono poniżej).



Rysunek 7. Struktura modelu wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Opis poszczególnych stanów zdrowia występujących w modelu

Stan zdrowia	Opis
WHO FC I*	Pacjenci z diagnozą PAH, bez ograniczeń w aktywności.
WHO FC II*	Pacjenci z diagnozą PAH, z niewielkimi ograniczeniami w aktywności. Zwyczajna fizyczna aktywność sprawia duszności, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stany bliskie omdleniu. Komfort w spoczynku.
WHO FC III*	Pacjenci z diagnozą PAH, ze znacznymi ograniczeniami w aktywności. Mniej niż zwyczajna aktywność fizyczna powoduje duszności, zmęczenie, pólę w klatce piersiowej lub omdlenia. Komfort w spoczynku.
WHO FC IV*	Pacjenci z diagnozą PAH, bez możliwości jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez objawów. W spoczynku mogą się pojawiać duszności lub zmęczenie.
Po przeszczepieniu płuca/serca	Pacjenci z PAH po przeszczepieniu płuca/serca.
Zgon	Zgon.

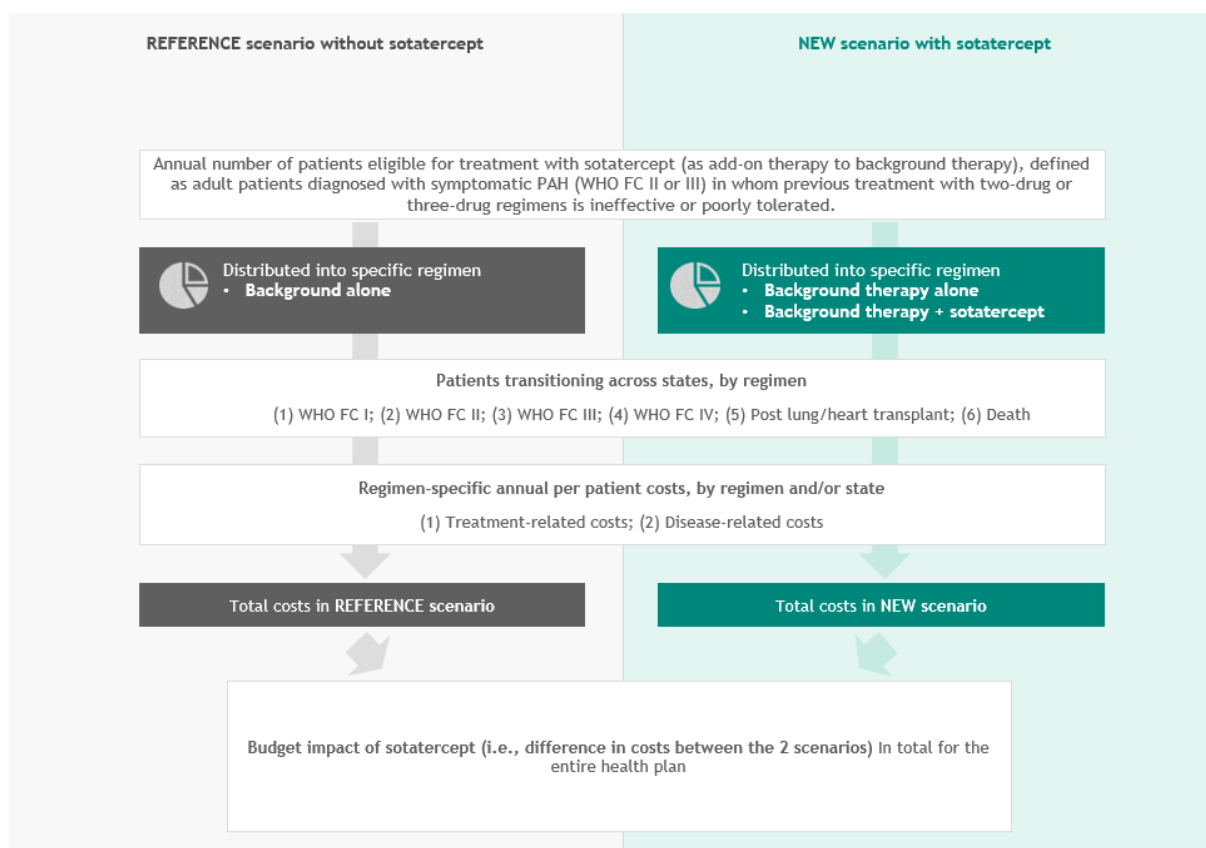
\* Klasyfikacja czynnościowa PH według Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 roku, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA [ESC/ERS 2022].

WHO FC — powszechnie używane narzędzie do oceny prawdopodobieństwa przeżycia u pacjentów z PAH; FC — klasa funkcjonalności; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia;

Przyjęto założenie że pacjenci wchodzić do modelu kwartalnie (na początku kwartału). Roczna liczba pacjentów została podzielona na kwartały.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami modelu oraz rozkład początkowy modelu przyjęto za analizą ekonomiczną (w której za źródło przyjęto wyniki Kopec 2020). Przyjęto stałe w czasie prawdopodobieństwa przejść między stanami modelu.

W scenariuszu nowym sotatercept stosowany jest u pacjentów spełniających kryteria zgodnie z aktualnym rozkładem w stanach modelu.



Rysunek 8. Struktura modelu wpływu na budżet wnioskodawcy.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Szacunki wielkości populacji oparto o dane pochodzące z rejestru BNP-PL oraz odsetki pacjentów w poszczególnych klasach czynnościowych pochodzących z opinii eksperckich uzyskanych przez wnioskodawcę.

### Koszty stosowanych interwencji

W terapii standardowej uwzględniono wszystkie terapie refundowane w PL B.31 stosowane w II rzucie leczenia PAH.

Oszacowania kosztów oparto o obliczenia przeprowadzone na użytek analizy ekonomicznej.

### Udział technologii

W scenariuszu nowym przyjęto założenie że wszyscy pacjenci rozpoczną leczenie w horyzoncie czasowym analizy (dwa lata, osiem kwartałów). Pacjenci u których rozpoczęto terapię sotaterceptem pozostają na niej niezależnie od osiągniętych efektów zdrowotnych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszt wnioskowanej interwencji	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszt wnioskowanej interwencji	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszt wnioskowanej interwencji	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	49 183 213,58	12 905 0154,4	■	■

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przedstawiono minimalny oraz maksymalny wariant oszacowań.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Dostarczony model analizy wpływu na budżet oparto o założenia, strukturę i wyniki modelu ekonomicznego wnioskodawcy w związku z czym ograniczenia analizy klinicznej i analizy ekonomicznej odnoszą się również do analizy wpływu na budżet. Ograniczenia przedstawiono w rozdziałach 4.1.4. oraz 5.3.1. niniejszego raportu.

### 1.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant minimalny</b>				
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszt wnioskowanej interwencji	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszt wnioskowanej interwencji	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszt wnioskowanej interwencji	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	37 686 442,95	98 895 288,89	■	■
<b>Wariant maksymalny</b>				
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszt wnioskowanej interwencji	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszt wnioskowanej interwencji	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszt wnioskowanej interwencji	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	69 832 800,16	183 260 531,4	■	■

### **1.3.3. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego, jedynym kryterium kwalifikacji dotyczącym stanu pacjenta jest klasa czynnościowa (II lub III).

Wytyczne ESC/ERS z 2022 wskazują osiągnięcie u pacjenta niskiego ryzyka jako cel terapeutyczny w leczeniu PAH. Ocena ryzyka powinna zostać przeprowadzona przy diagnozie oraz co każde 3 do 6 miesięcy terapii.

Ocena ryzyka może być przeprowadzona z wykorzystaniem jednego z 5 dostępnych narzędzi; w 3 lub 4 poziomowej skali. Do oceny ryzyka wykorzystywane są w szczególności: klasa funkcjonalna WHO, wynik 6MWT, poziom NT-proBNP lub BNP. Każdy z powyższych parametrów jest oceniany przy kwalifikacji do Programu Lekowego B.31.

Algorytmy terapeutyczne ESC/ERS 2022 oraz WSPH 2024 uzależniają dobór interwencji od oceny ryzyka. W algorytmie WSPH 2024 sotatercept wskazany jest u pacjentów z ryzykiem wyższym niż niskie (w 4 poziomowej skali: pośrednio-niskim, pośrednio-wysokim oraz wysokim).

Klasa czynnościowa II w każdej z powyższych skal oceny ryzyka znajduje się w zakresie odpowiednim dla ryzyka niskiego. Ograniczenie kryteriów włączenia do terapii sotaterceptem do klasy czynnościowej może skutkować włączeniem pacjentów o niskim ryzyku.

### Uwagi ekspertów klinicznych

Ankietowany przez Agencję Ekspert (prof. dr hab. n. med. Marcin Kurzyna) wskazuje, że kryteria kwalifikacji do terapii sotaterceptem w projekcie programu lekowego są bardzo szerokie i zgodne z aktualną wiedzą kliniczną, wynikami badań (m.in. STELLAR), charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) oraz międzynarodowymi rekomendacjami. Podkreśla jednak potrzebę ich powiązania z analizą ekonomiczną ze względu na potencjalny wpływ kosztowy. W odniesieniu do zapisów programu dotyczących innych leków ekspert postuluje: wprowadzenie doustnej terapii podwójnej (ERA + PDE5i) już od początku leczenia w klasach II i III WHO, przywrócenie do programu ambrisentanu i tadalafilu, a także umożliwienie tworzenia kombinacji trójlekowych z riociguatem zamiast sildenafilu. Dodatkowo sugeruje, by ocena skuteczności terapii opierała się na skalach wieloparametrycznych (np. REVEAL 2.0), a nie wyłącznie na ocenie klasy czynnościowej, co lepiej odzwierciedla ryzyko kliniczne pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z uwagami eksperta klinicznego**

Zapisy programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	<i>Kryteria włączenia sotaterceptu są bardzo liberalne. Są zgodne z projektem i wynikami badań klinicznych, ChPL, rekomendacjami Kongresu Nadciśnienia Płucnego, ale wymagają analizy ekonomicznej.</i>
Części programu dotyczące pozostałych leków	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Wprowadzenie doustnej terapii podwójnej ERA +PDE5i w klasie II i III od początku leczenia.</i></li> <li><i>Przywrócenie do programu lekowego ambrisentanu i tadalafilu</i></li> <li><i>Umożliwienie tworzenia kombinacji trójlekowych z riociguatem zamiast sildenafilu.</i></li> <li><i>Ocena skuteczności leczenia (profilu ryzyka) na podstawie skal wieloparametrycznych, a nie tylko klasy czynnościowej</i></li> </ul>

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Winrevair w leczeniu dorosłych z nadciśnieniem płucnym grupy 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz w klasie czynnościowej (FC) II lub III, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.govt.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.04.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *sotatercept*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (CDA-AMC 2024, HAS 2025 oraz GBA 2025). Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla Winrevairu opierają się głównie na wynikach badania STELLAR, które wykazało istotną poprawę w zakresie wydolności fizycznej (6MWD), klasy czynnościowej WHO i biomarkerów. Wskazuje się również na zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz poprawę jakości życia pacjentów z PAH w klasie II–III mimo stosowania optymalnej terapii podstawowej. Rekomendacje często mają charakter warunkowy – uzależniony od obniżenia ceny leku i stosowania go w odpowiednio dobranej populacji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla Winrevair**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CDA-AMC 2024	Sotatercept jako terapia dodana do optymalnej terapii podstawowej do leczenia dorosłych z nadciśnieniem płucnym grupy 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz w klasie czynnościowej (FC) II lub III	<p><b>Pozytywna rekomendacja (warunkowa)</b></p> <p><u>Winrevair powinien być refundowany jako terapia wspomagająca u pacjentów, którzy nie są w niskim ryzyku, i są obecnie leczeni optymalną terapią podstawową przez co najmniej 3 miesiące, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii lekiem Winrevair.</u></p> <p>Dowody pochodzące z podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy 3 (STELLAR, N = 323 pacjentów) wykazały, że sotatercept, dodany do optymalnej terapii, zapewnia istotne korzyści kliniczne u pacjentów z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej II lub III według WHO, którzy przed rekrutacją byli na stabilnych dawkach BGT PAH przez co najmniej trzy miesiące. W szczególności, w porównaniu z placebo, pacjenci leczeni sotaterceptem wykazali istotną poprawę w teście 6-minutowego marszu (6MWD) po 24 tygodniach, z różnicą między grupami wynoszącą 40,8 metra (95% CI 27,5 do 54,1). Dodatkowo, więcej pacjentów leczonych sotaterceptem spełniło wszystkie trzy kryteria punktu końcowego (6MWD, poziomy NT-proBNP oraz klasę czynnościową WHO) w porównaniu z przyjmującymi placebo.</p> <p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CDA-AMC (ang. <i>he CDA-AMC Canadian Drug Expert Committee</i>, CDEC) zauważył, że ocena GRADE wykazała dowody o wysokiej pewności dotyczące skuteczności klinicznej sotaterceptu na podstawie tych wyników. <b>Ponadto, CDEC uwzględnił opinie pacjentów i klinicystów dotyczące niezaspokojonych potrzeb, takich jak terapie, które spowalniają postęp choroby, poprawiające funkcjonowanie i jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL).</b> Ocena GRADE wyników badania STELLAR wskazała, że dodanie sotaterceptu, w porównaniu z placebo, z wysoką pewnością poprawia klasę czynnościową WHO oraz zmniejsza liczbę hospitalizacji związanych z PAH, a także z umiarkowaną pewnością poprawia HRQoL.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2025	Sotatercept jako terapia dodana do optymalnej terapii podstawowej do leczenia dorosłych z nadciśnieniem płucnym grupy 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz w klasie czynnościowej (FC) II lub III	<b>Pozytywna rekomendacja</b> Komisja wyraża pozytywną opinię dotyczącą zmiany zezwolenia na wczesny dostęp do leku WINREVAIR (sotatercept) w wskazaniu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) u dorosłych w klasie czynnościowej (CF) II lub III według WHO, otrzymujących standardową terapię PAH w schemacie trójlekowym, obejmującym antagonistę receptorów endotelinowych (ERA), inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (iPDE5) lub stymulator rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (GCs) oraz analog prostacykliny podawany dożylnie.”
NCPE 2024	Sotatercept jako terapia dodana do optymalnej terapii podstawowej do leczenia dorosłych z nadciśnieniem płucnym grupy 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz w klasie czynnościowej (FC) II lub III	Zaleca się pełną ocenę HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności sotaterceptu w porównaniu z obecnym standardem opieki.
GBA 2025	Sotatercept jako terapia dodana do optymalnej terapii podstawowej do leczenia dorosłych z nadciśnieniem płucnym grupy 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz w klasie czynnościowej (FC) II lub III	<b>Pozytywna rekomendacja</b> W ogólnej ocenie G-BA uważa zatem, że w obecnym wskazaniu terapeutycznym właściwe jest określenie odpowiedniej terapii porównawczej dla sotaterceptu w skojarzeniu z innymi terapiami PAH jako terapii zindywidualizowanej poprzez wybór antagonistów receptora endoteliny (ambrisentan, bosentan, macitentan), inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (syldenafil, tadalafil), analogów prostacykliny (iloprost, epoprostenol, treprostynil) (iloprost, epoprostenol, treprostynil), selektywni agoniści receptora prostacykliny (selexipag) i stymulatory rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (riociguat).
NICE 2025	Sotatercept jako terapia dodana do optymalnej terapii podstawowej do leczenia dorosłych z nadciśnieniem płucnym grupy 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz w klasie czynnościowej (FC) II lub III	Proces w toku.

PAH - tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension), BGT - terapia podstawowa (ang. background therapy), 6MWD - odległość pokonana podczas 6-minutowego marszu (ang. 6-minute walk distance), CDA-AMC - Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (ang. Canadian Drug Expert Committee), CDEC - Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (ang. Canadian Drug Expert Committee), WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), FC - klasa czynnościowa (ang. functional class), HTA - ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment); GRADE - ocena rekomendacji, ocena, rozwój i ewaluacja (ang. grading of recommendations, assessment, development and evaluation), GBA - Wspólny Komitet Federalny (ang. Gemeinsamer Bundesausschuss)

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	-	■
Belgia	-	-	■
Bułgaria	-	-	■
Chorwacja	Nie	-	■
Cypr	-	-	■
Czechy	-	-	■
Dania	Nie	-	■
Estonia	-	-	■
Finlandia	-	-	■
Francja	-	-	■
Grecja	-	-	■
Hiszpania	-	-	■
Holandia	-	-	■
Irlandia	-	-	■
Islandia	-	-	■
Liechtenstein	Tak	Rozpoczęcie terapii w centrum doskonałości przez kardiologa lub pulmonologa, dodatkowo do terapii podwójnej lub potrójnej, brak refundacji po przeszczepie płuc, o pokrycie kosztów należy zwrócić się do funduszu chorobowego po spełnieniu określonych parametrów	■
Litwa	Nie	-	■
Luksemburg	-	-	■
Łotwa	-	-	■
Malta	-	-	■
Niemcy	Tak	Zgodnie z etykietą	■
Norwegia	-	-	■
Portugalia	-	-	■
Rumunia	-	-	■
Słowacja	-	-	■
Słowenia	Nie	-	■
Szwajcaria	Tak	Rozpoczęcie terapii w centrum doskonałości przez kardiologa lub pulmonologa, dodatkowo do terapii podwójnej lub potrójnej, brak refundacji po przeszczepie płuc, o pokrycie kosztów należy zwrócić się do funduszu chorobowego po spełnieniu określonych parametrów	■
Szwecja	-	-	■
Węgry	-	-	■
Włochy	-	-	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Winrevair jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.03.2025 znak PLR.4500.28.2025.15.KKL, PLR.4500.27.2025.13.KKL, PLR.4500.26.2025.13.KKL oraz PLR.4500.25.2025.13.KKL (data wpływu do AOTMiT 04.03.2025), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Winrevair, *sotatercept*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 60 mg, 2 amp.-strzyk., GTIN: 00191778024401,
- Winrevair, *sotatercept*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 60 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778024388,
- Winrevair, *sotatercept*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 2 fiol., GTIN: 00191778024395,
- Winrevair, *sotatercept*, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN: 00191778024371,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.04.2024 r., znak OT.423.1.14.2025.3.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.05.2025 r.

### Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne (ICD-10: I27, I27.0)

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) jest sklasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego i należy do 1. grupy spośród 5 podstawowych grup etiologicznych w klasyfikacji klinicznej PH. PAH jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH naczyniowym oporem płucnym  $>2$  jednostek Woo-da (WU), przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH. PAH spełniło kryteria europejskie dla statusu leku sierocego jako choroba długotrwale wyniszczająca, skracająca przewidywaną długość życia, z częstością występowania 1,4 na 10 000 osób, co mieści się poniżej progu EMA ( $<5$  na 10 000 osób).

Zapadalność na PAH różni się znacznie w zależności od kraju i waha się od 2,4 do 14,5 przypadków na milion mieszkańców rocznie. Średnia wyliczona na podstawie dostępnych rejestrów wyniosła 6,54 przypadków na milion mieszkańców rocznie.

Rokowanie w PAH jest niekorzystne, z szybkim i nieuniknionym postępowaniem choroby, co skutkuje medianą przeżycia wynoszącą jedynie 6–7 lat od momentu diagnozy, pomimo dostępnych opcji leczenia.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 78), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

W ramach programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”: bosentan, macytentan, epoprostenol, iloprost, riociguat, sildenafil, seleksypag, treprostinil.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie skuteczności porównania terapii sotaterceptem z placebo w badaniu STELLAR uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie:

- zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT),
- wieloskładnikowej poprawy stanu zdrowia,
- zmiany oporu naczyniowego płuc,
- zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B,

- poprawy klasy czynnościowej WHO w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,
- czasu do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego,
- niskiego wyniku we francuskiej skali ryzyka zdefiniowanego jako spełnienie wszystkich trzech kryteriów niskiego ryzyka: I lub II klasa czynnościowa WHO, dystans 6-minutowego marszu >440 m oraz poziom NT-proBNP <300 pg na mililitr,
- zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT (ang. Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact) w domenach dotyczących wpływu choroby na stan fizyczny oraz objawów sercowo-płucnych

W analizie skuteczności porównania terapii sotaterceptem z zastosowaniem wyłącznie terapii podstawowej w badaniu PULSAR uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie zmiany oporu naczyniowego płuc.

W zakresach pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy zastosowaniem sotaterceptu a stosowaniem placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w części przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią sotaterceptem i placebo, z następującymi wyjątkami:

Wyniki z badania STELLAR wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania:

- zdarzeń powiązanych z terapią;
- zwiększonego poziomu hemoglobiny: zwiększonego hematokrytu lub zwiększonej liczby czerwonych krwinek;
- zdarzeń związanych z krwawieniem;
- teleangiektazji;
- krwawienia z nosa;
- zawrotów głowy;

u osób stosujących sotatercept niż u osób stosujących placebo zarówno dla miar względnych, jak i bezwzględnych.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii podstawowej wraz z sotaterceptem w miejsce samej terapii podstawowej jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania z komparatorem wyniósł 1 313 690 zł/QALY w wariancie bez RSS, z kolei w wariancie z RSS wyniósł [redacted] zł/QALY. [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 zł/QALY).

Cena zbytu netto sotaterceptu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu (217 641 zł/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, odpowiednio dla opakowań 45 mg, 60 mg, 90 mg i 120 mg, wynosi [redacted]

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ograniczenia przedstawione w analizie wnioskodawcy obejmują kilka kluczowych kwestii, które mogą wpływać na wiarygodność wyników. Przede wszystkim, wnioskodawca wskazuje na krótki horyzont badania STELLAR, co ogranicza możliwość generalizacji wyników do długoterminowych efektów leczenia. Ponadto, z powodu krótkiego okresu obserwacji oraz ograniczonej liczby zdarzeń rzadkich (takich jak zgon czy przeszczepienie), konieczne było sięgnięcie po dane zewnętrzne (np. badanie COMPERA i SOTERIA), co zwiększa niepewność modelu. Zastosowanie opinii ekspertów klinicznych do oszacowania niektórych parametrów, mimo że jest to standardowa praktyka, również wprowadza ryzyko subiektywności.

Dodatkowo, w modelu zastosowano standardową metodologię Markowa, która zakłada homogeniczność populacji w ramach poszczególnych stanów zdrowia, co może nie oddawać rzeczywistej heterogeniczności pacjentów. Mimo to, wnioskodawca uznaje ten model za wystarczająco dokładne przybliżenie rzeczywistego przebiegu choroby.

Dodatkowo w analizie przyjęto stały efekt kliniczny w długim okresie (LOCF), który może prowadzić do przeszacowania korzyści zdrowotnych, ponieważ brak długoterminowych danych nie potwierdza stabilności efektu. Ponadto, pominięcie kosztów działań niepożądanych, mimo że różnice w ich częstotliwości w badaniu STELLAR były nieistotne statystycznie, może zaniżyć całkowite koszty terapii.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących ocenianą interwencję w scenariuszu nowym wyniesie [redacted] w pierwszym [redacted] w drugim roku refundacji.

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii wiązać będzie się z dodatkowym obciążeniem płatnika publicznego w wysokości 49,183 mln zł (od 37,686 mln zł do 69,833 mln zł) w pierwszym i 129,050 mln zł (od 98,895 mln zł do 183,261 mln zł) w drugim roku refundacji w wariantcie bez RSS o [redacted].

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego, jedynym kryterium kwalifikacji dotyczącym stanu pacjenta jest klasa czynnościowa (II lub III).

Wytyczne ESC/ERS z 2022 wskazują osiągnięcie u pacjenta niskiego ryzyka jako cel terapeutyczny w leczeniu PAH. Ocena ryzyka powinna zostać przeprowadzona przy diagnozie oraz co każde 3 do 6 miesięcy terapii.

Ocena ryzyka może być przeprowadzona z wykorzystaniem jednego z 5 dostępnych narzędzi; w 3 lub 4 poziomowej skali. Do oceny ryzyka wykorzystywane są w szczególności: klasa funkcjonalna WHO, wynik 6MWT, poziom NT-proBNP lub BNP. Każdy z powyższych parametrów jest oceniany przy kwalifikacji do Programu Lekowego B.31.

Algorytmy terapeutyczne ESC/ERS 2022 oraz WSPH 2024 uzależniają dobór interwencji od oceny ryzyka. W algorytmie WSPH 2024 sotatercept wskazany jest u pacjentów z ryzykiem wyższym niż niskie (w 4 poziomowej skali: pośrednio-niskim, pośrednio-wysokim oraz wysokim).

Klasa czynnościowa II w każdej z powyższych skal oceny ryzyka znajduje się w zakresie odpowiednim dla ryzyka niskiego. Ograniczenie kryteriów włączenia do terapii sotaterceptem do klasy czynnościowej może skutkować włączeniem pacjentów o niskim ryzyku.

Ankietowany przez Agencję Ekspert (Prof. dr hab. n. med. Marcin Kurzyński) wskazuje, że kryteria kwalifikacji do terapii sotaterceptem w projekcie programu lekowego są bardzo szerokie i zgodne z aktualną wiedzą kliniczną, wynikami badań (m.in. STELLAR), charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) oraz międzynarodowymi rekomendacjami. Podkreśla jednak potrzebę ich powiązania z analizą ekonomiczną ze względu na potencjalny wpływ kosztowy. W odniesieniu do zapisów programu dotyczących innych leków ekspert postuluje: wprowadzenie doustnej terapii podwójnej (ERA + PDE5i) już od początku leczenia w klasach II i III WHO, przywrócenie do programu ambrisentanu i tadalafilu, a także umożliwienie tworzenia kombinacji trójlekowych z riociguatem zamiast sildenafilu. Dodatkowo sugeruje, by ocena skuteczności terapii opierała się na skalach wieloparametrycznych (np. REVEAL 2.0), a nie wyłącznie na ocenie klasy czynnościowej, co lepiej odzwierciedla ryzyko kliniczne pacjentów.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (CDA-AMC 2024, HAS 2025 oraz GBA 2025).

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla Winrevairu opierają się głównie na wynikach badania STELLAR, które wykazało istotną poprawę w zakresie wydolności fizycznej (6MWD), klasy czynnościowej WHO i biomarkerów. Wskazuje się również na zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz poprawę jakości życia pacjentów z PAH w klasie II–III mimo stosowania optymalnej terapii podstawowej. Rekomendacje często mają charakter warunkowy – uzależniony od obniżenia ceny leku i stosowania go w odpowiednio dobranej populacji.

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- STELLAR SOTERIA** Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension, Authors: Marius M. Hoeper, M.D. <https://orcid.org/0000-0001-9086-2293>, David B. Badesch, M.D., H. Ardeschir Ghofrani, M.D., J. Simon R. Gibbs, M.D., Mardi Gomberg-Maitland, M.D., Vallerie V. McLaughlin, M.D., Ioana R. Preston, M.D. <https://orcid.org/0000-0002-1378-7362>, +14 , for the STELLAR Trial Investigators\*Author Info & Affiliations, Published March 6, 2023, N Engl J Med 2023;388:1478-1490, DOI: 10.1056/NEJMoa2213558
- PULSAR** Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension, Authors: Marc Humbert, M.D., Ph.D., Vallerie McLaughlin, M.D., J. Simon R. Gibbs, M.D., Mardi Gomberg-Maitland, M.D., Marius M. Hoeper, M.D., Ioana R. Preston, M.D. <https://orcid.org/0000-0002-1378-7362>, Rogerio Souza, M.D., Ph.D. <https://orcid.org/0000-0003-2789-9143>, +11 , for the PULSAR Trial Investigators\*Author Info & Affiliations, Published March 31, 2021, N Engl J Med 2021;384:1204-1215, DOI: 10.1056/NEJMoa2024277

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESC/ERS 2022** Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper, Roberto Badagliacca, Rolf M F Berger, Margarita Brida, Jørn Carlsen, Andrew J S Coats, Pilar Escribano-Subias, Pisana Ferrari, Diogenes S Ferreira, Hossein Ardeschir Ghofrani, George Giannakoulas, David G Kiely, Eckhard Mayer, Gergely Meszaros, Blin Nagavci, Karen M Olsson, Joanna Pepke-Zaba, Jennifer K Quint, Göran Rådegran, Gerald Simonneau, Olivier Sitbon, Thomy Tonia, Mark Toshner, Jean Luc Vachiery, Anton Vonk Noordegraaf, Marion Delcroix, Stephan Rosenkranz, ESC/ERS Scientific Document Group , 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)., European Heart Journal, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, Pages 3618–3731, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- WSH 2024** Guideline Or Statement | 7th World Symposium On Pulmonary Hypertension Open access  
Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension, Kelly M. Chin Sean P. Gaine Christian Gerges Zhi-Cheng Jing Stephen C. Mathai Yuichi Tamura Vallerie V. McLaughlin Olivier Sitbon See Less, European Respiratory Journal 2024 64(4): 2401325; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01325-2024>
- CADTH 2024** CADTH Reimbursement Recommendation In combination with standard pulmonary arterial hypertension (PAH) therapy, for the treatment of adults with World Health Organization [WHO] Group 1 PAH and Functional Class (FC) II or III <http://www.cadth.ca> [dostęp 23.04.2025]
- GBA 2025** <https://www.g-ba.de/> [dostęp 23.04.2025]
- NCPE 2024** <http://www.ncpe.ie/> [dostęp 23.04.2025]
- NICE 2025** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11103> [dostęp: 23.04.2025]
- HAS 2025** Décision n°2025.0024/DC/SEM du 23 janvier 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WINREVAIR (sotatercept) <http://www.has-sante.fr/> [dostęp 23.04.2025]

### Pozostałe publikacje

- ChPL Winrevair** Charakterystyka Produktu Leczniczego Winrevair (28.03.2025 r.)
- MP 2023** <https://www.mp.pl/nadcisnienieplucne/tetnicze/326823,klasyfikacja-i-diagnostyka-nadcisnienia-plucnego> [Dostęp: 23.04.2025]

## 13. Załączniki

- Zał. 1. Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczegonadciśnienia płucnego. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████  
██████████ Warszawa, 2025.
- Zał. 2. Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza kliniczna. ██████████  
██████████ Warszawa, 2025.
- Zał. 3. Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza wpływu na budżet. ██████████  
██████████ Warszawa, 2025.
- Zał. 4. Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza ekonomiczna. ██████████  
██████████ Warszawa, 2025.