



Rekomendacja nr 69/2025

z dnia 4 czerwca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Winrevair (sotatercept)

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Winrevair (sotatercept) w ramach programu lekowego B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” **pod warunkiem** pogłębienia mechanizmu RRS celem obniżenia kosztów leczenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy produktu leczniczego Winrevair (sotatercept) stanowiącego terapię dodaną do optymalnej terapii podstawowej (terapia dwulekowa lub trójklekowa), w leczeniu dorosłych z nadciśnieniem płucnym grupy 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz w klasie czynnościowej II lub III.

Na podstawie wyników analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badanie STELLAR, można stwierdzić korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii w zakresie poprawy zdolności do wysiłku, ocenianej na podstawie zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu, w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie terapii podstawowej w 24-tygodniowym okresie obserwacji. Wnioskowanie z analizy klinicznej jest ograniczone głównie ze względu na krótki czas obserwacji pacjentów (wyniki badania RCT dostępne dla 24 tyg., trwające badanie długoterminowe - dostępne są wyniki z pierwszego roku analizy).

Zgodnie z analizą ekonomiczną wnioskowana technologia nie jest opłacalna kosztowo [redacted], jednocześnie objęcie leku refundacją będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego – zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet: o ok. [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Zwraca się także uwagę, że według wytycznych klinicznych intensyfikacja leczenia sotaterceptem jest zalecana u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego i wysokiego (tj. pacjentów, którzy nie osiągnęli niskiego ryzyka po leczeniu początkowym¹), natomiast klasa czynnościowa II, wskazana w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, odpowiada niskiemu ryzyku.

Uwzględniając wnioski płynące z przedstawionych analiz, w tym wysoki koszt leczenia, ale też niepewność co do długoterminowej skuteczności (badanie w toku), Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie przedmiotowej technologii w ocenianej populacji chorych, tylko w przypadku poprawy warunków finansowych (pogłębienie RSS).

¹ grupy ryzyka wg skali oceny ryzyka w tętniczym nadciśnieniu płucnym

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Winrevair, sotatercept, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strzyk., GTIN: 00191778024371, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Winrevair, sotatercept, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 60 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778024388, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Winrevair, sotatercept, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 90 mg, 2 fiol., GTIN: 00191778024395, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Winrevair, sotatercept, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg, 2 amp.-strzyk., GTIN: 00191778024401, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w programie lekowym.

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) jest sklasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (PH) i należy do 1. grupy spośród 5 podstawowych grup etiologicznych w klasyfikacji klinicznej PH. Główną przyczyną PAH jest proliferacja naczyń płucnych, prowadząca do patologicznego przebudowania ścian tętnic i prawej komory serca. PAH jest rzadką chorobą przewlekłą, która dotyczy osób w każdym wieku, ale szczególnie młodych kobiet. Występuje z częstością 1,4 na 10 000 osób. W Polsce, wg bazy BNP-PL w latach 2020-2023 liczba pacjentów z PAH wyniosła odpowiednio 1276, 1394, 1672 i 1951.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano kontynuację dotychczasowej terapii podstawowej (BGT, terapia dwulekowa lub trójlekowa).

Podwójną kombinacją BGT składa się z: antagonisty receptora prostacykliny (ERA) + inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5) lub ERA+ stymulatory fosfodiesterazy (sGCs) (dla pacjentów z III FC-WHO).

Potrójną kombinacją BGT składa się z: ERA + PDE5 + analogi prostacykliny (PCA) i.v./s.c. lub ERA + sGCs + PCA i.v./s.c. (dla pacjentów z III lub IV FC-WHO).

Sotatercept stanowi terapię dodaną do ww. leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Winrevair (sotatercept), w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. PAH, pulmonary arterial hypertension), jest wskazany do stosowania w leczeniu PAH u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową (ang. FC, Functional Class) II do III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Sotatercept jest inhibitorem sygnalizacji aktywiny o wysokiej selektywności wobec aktywiny-A, dimerycznej glikoproteiny należącej do nadrodziny ligandów transformującego czynnika wzrostu beta (ang. TGF- β , transforming growth factor- β).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono trzy wieloośrodkowe badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu (jako terapia dodana do optymalnego leczenia podstawowego) u pacjentów z PAH w II lub III klasie czynnościowej wg WHO. Dwa badania z randomizacją: STELLAR (Hoeper 2023) i PULSAR (publikacja Humbert 2021) oraz jedno trwające badanie jednoramienne: SOTERIA (faza przedłużona wcześniejszych badań, Preston 2025, abstrakt Preston 2022).

Pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach obejmowały ocenę:

- zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej;
- zmiany oporu naczyniowego płuc w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej (PULSAR).

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane (RoB2). Ogólne ryzyko błędu oceniono jako niskie dla badania STELLAR oraz wysokie dla badania PULSAR.

Do analizy włączono ponadto sześć opracowań wtórnych. Szczegółowe opisy i wyniki badań włączonych do AKL przedstawiono w AWA i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

STELLAR

Średnia zmiana w przebytych dystansie (6MWT), w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, była wyższa w grupie sotaterceptu, niż w grupie placebo i wyniosła odpowiednio: 40,1 m (95% CI: 29,9; 50,2) vs -1,4m (95% CI: -13,2; 10,3).

Mediana zmiany od wartości początkowej dla dystansu w 6MWT wyniosła 34,4 m (95% CI: 33,0; 35,5) w grupie sotaterceptu vs 1,0 m (95% CI: -0,3; 3,5) w grupie placebo.

PULSAR

Średnia zmiana oporu naczyniowego płuc, w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej (średnia zmiana najmniejszych kwadratów, LS), była wyższa w grupie sotaterceptu, niż w grupie placebo i wyniosła odpowiednio: -255,9 dyn·s·cm⁻⁵ (SE: 29,6) vs -16,4 dyn·s·cm⁻⁵ (SE: 35,3). Średnia różnica LS między grupą sotaterceptu a grupą placebo była istotna statystycznie (-239,5 dyn·s·cm⁻⁵ [95% CI: -329,3; -149,7], p<0,001).

Bezpieczeństwo

STELLAR

W grupie sotaterceptu, w porównaniu do placebo (jako terapię dodaną do leczenia podstawowego) raportowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z terapią (OR = 15,48 [95% CI: 5,34; 25,62], p = 0,0028). Częściej odnotowywano także: zwiększony poziom hemoglobiny, zwiększony hematokryt lub zwiększoną liczbę czerwonych krwinek, zdarzenia związane z krwawieniem, teleangiektazję, krwawienia z nosa, zawroty głowy. Jednocześnie występowanie zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia było istotnie statystycznie częstsze u osób stosujących placebo (OR = -4,39 [95% CI: -7,97;-0,80], p = 0,0164).

PULSAR

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały z częstością 81% w grupie sotaterceptu i 87,5% w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w zakresie ocenianych punktów końcowych w 24. tygodniu analizy.

SOTERIA

Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych sotaterceptem wyniosła 90,8%. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 30,3% pacjentów, w tym 2,6% związane z leczeniem według badacza, 2,6% prowadzące do przerwania leczenia i 2,8% prowadzące do zgonu.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (24,5%), krwawienie z nosa (22,1%), teleangiektazja (16,6%), biegunka (15,3%), zawroty głowy (14,7%), wysypka (12,3%) oraz trombocytopenia (10,4%).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były trombocytopenia (< 1%) i krwawienie z nosa (< 1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były krwawienie z nosa i teleangiektazja.

Ograniczenia

Ograniczeniem wnioskowania z przeprowadzonej analizy są głównie:

- wielkość próby - łączna liczba uczestników badań to 237 pacjentów w grupie sotaterceptu i 192 pacjentów w grupie placebo;
- czas trwania badań, które mogą nie odzwierciedlać wpływu na długoterminowe efekty leczenia – dostępne wyniki skuteczności to ocena po 24 tygodniach leczenia, natomiast dłuższa ocena analizowana jest w trwającym jeszcze badaniu SOTERIA.

Ponadto, nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w ocenianej populacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

-
-
-
-

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), w horyzoncie czasowym wynoszącym 30 lat. Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty hospitalizacji i standardowej opieki oraz koszty opieki terminalnej.

Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Wyniki CUA

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł (bez RSS: 1 313 690,93 zł/QALY).

Wartość ICUR przekracza próg opłacalności (217 641 zł/QALY) z ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi:

Ograniczenia

Model ekonomiczny oparto na danych z badania STELLAR, które charakteryzowało się krótkim okresem obserwacji. Brak długoterminowych danych klinicznych skutkowało koniecznością przyjmowania założeń, co wpływa na niepewność wyników oszacowanych w analizie ekonomicznej. Przyjęcie założenia o stabilności efektu przez całe życie chorego, bez długoletnich danych, może skutkować przeszacowaniem korzyści zdrowotnych terapii. Ponadto, część parametrów kosztowych oparto na opiniach ekspertów, co również ma wpływ na niepewność oszacowań.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Uwzględniono koszty leków, zgodnie z analizą ekonomiczną.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na [REDAKTOWANO] pacjentów w I roku i [REDAKTOWANO] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Winrevair (sotatercept) we wnioskowanym wskazaniu, z uwzględnieniem RSS, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o:

- [REDAKTOWANO]
- [REDAKTOWANO]

Z kolei w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, wzrost wydatków płatnika szacowany jest na ok. 49,2 mln zł w I roku i 129,1 mln zł w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Ograniczeniem przedstawionych wyników jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji docelowej oraz określeniem aktualnych udziałów w rynku stosowanych schematów leczenia (oszacowania częściowo na podstawie wyników badania ankietowego wśród ekspertów).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na wyniki oszacowań AE i BIA, wskazuje się na potrzebę dalszego obniżenia ceny leku.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i SRP (dotyczą m.in. kryteriów kwalifikacji do leczenia sotaterceptem oraz sugerowanego sposobu oceny skuteczności terapii).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono 2 dokumenty dotyczące postępowania terapeutycznego w populacji chorych z PAH (ESC/ERS 2022, WSPH 2024).

Leczenie PAH powinno być dostosowane do stopnia ryzyka pacjenta (niskie, średnie czy wysokie ryzyko) oraz nasilenia objawów.

Eskalacja terapii poprzez dodatnie selektywnego inhibitora sygnalizacji aktywiny - sotaterceptu jest wskazywana jako opcja do rozważenia u pacjentów z PAH, którzy nie osiągnęli statusu niskiego ryzyka po początkowej podwójnej lub potrójnej terapii skojarzonej. Sotatercept odgrywa rolę w intensyfikacji leczenia pacjentów, którzy nie osiągnęli niskiego ryzyka po leczeniu początkowym. Jest zalecany u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego i wysokiego.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Winrevair (G-BA 2025, HAS 2025, SUKL 2025, CADTH 2024).

Rekomendacje były pozytywne w zakresie finansowania sotaterceptu 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.

Według G-BA sotatercept stanowi nową opcję terapeutyczną dla pacjentów z PAH, oferując niewielką dodatkową korzyść w porównaniu do istniejących terapii, (IQWiG uznał, że dane dla sotaterceptu nie pozwalają na ocenę dodatkowych korzyści leku w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z aktualnie dostępną terapią).

Agencja HAS wydała zgodę na wczesny dostęp do terapii sotaterceptem na okres 12 miesięcy, u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną chorobą za pomocą standardowego leczenia.

CADTH i SUKL wydały rekomendacje warunkowe wskazując na konieczność regularnej oceny skuteczności leczenia co sześć miesięcy (SUKL) i obniżenia kosztu terapii lekiem Winrevair (CADTH).

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.03.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.28.2025.15.KKL, PLR.4500.27.2025.13.KKL, PLR.4500.26.2025.13.KKL, PLR.4500.25.2025.13.KKL), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Winrevair (sotatercept) w ramach programu lekowego B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 66/2025 z dnia 2 czerwca 2025 roku w sprawie oceny leku Winrevair (sotatercept) w ramach programu lekowego B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.14.2025 Wniosek o objęcie refundacją leku Winrevair (sotatercept) w ramach programu lekowego B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2025 z dnia 2 czerwca 2025 roku w sprawie oceny leku Winrevair (sotatercept) w ramach programu lekowego B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.