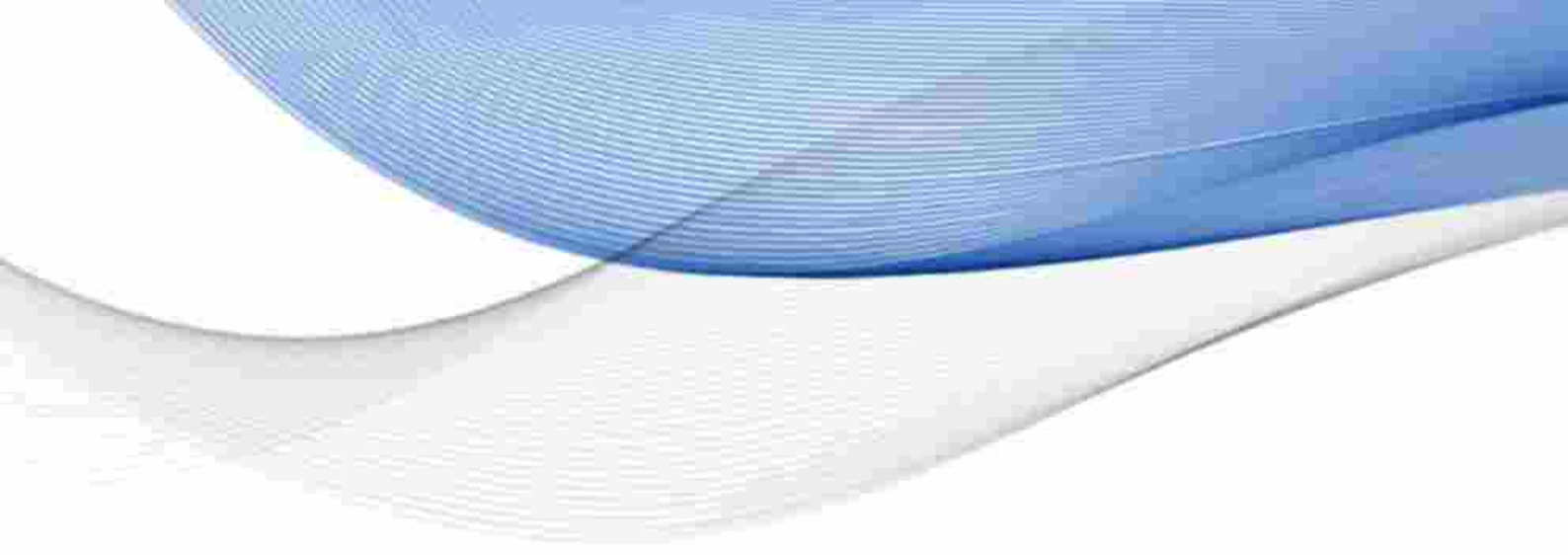




Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel opracowania	11
2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji	12
2.1 Metodyka	12
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	12
2.1.2 Selekcja informacji	13
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	14
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	16
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych	16
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	16
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji	17
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	17
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	19
2.2.3 Ocena wiarygodności badań wtórnych	23
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych	24
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	33
3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	35
3.1 Metodyka	35
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	35
3.1.2 Selekcja informacji	36
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	36
3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania	37
3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych	38
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	38
3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji	39
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	39
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych	41
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań	44
3.2.4 Dodatkowa charakterystyka badania STELLAR	48
3.2.5 Ocena jakości informacji	51
3.2.6 Ocena wiarygodności badań	52
4 Analiza heterogeniczności badań	54
5 Strategia analizy danych	55
6 Analiza skuteczności eksperymentalnej	56
6.1 Badanie STELLAR	56

6.1.1	Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu	57
6.1.2	Wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia	59
6.1.3	Zmiana oporu naczyniowego płuc	61
6.1.4	Poprawa klasy czynnościowej WHO	62
6.1.5	Zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B.....	64
6.1.6	Czas do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego	65
6.1.7	Niski wynik we francuskiej skali ryzyka.....	68
6.1.8	Poprawa jakości życia – zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT	70
6.2	Badanie PULSAR	72
6.2.1	Zmiana oporu naczyniowego płuc	73
6.2.2	Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu	75
6.2.3	Zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B.....	75
6.2.4	Przesunięcie skurczowe od płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej	76
6.2.5	Poprawa klasy czynnościowej WHO	77
6.2.6	Pogorszenie stanu klinicznego	78
7	Analiza bezpieczeństwa	79
7.1	Badanie STELLAR	79
7.1.1	Wyniki z analizy Hooper 2023	79
7.1.2	Wyniki z datą odcięcia 06.12.2022.....	85
7.2	Badanie PULSAR	89
8	Analiza wyników fazy przedłużonej	92
8.1	Badanie SOTERIA – faza przedłużona wcześniejszych badań, w tym badania STELLAR	92
8.2	Analiza przeżycia całkowitego w oparciu o wyniki badań STELLAR i SOTERIA.....	98
8.3	Faza przedłużona badania PULSAR.....	109
9	Analiza skuteczności praktycznej.....	114
10	Dodatkowe analizy	115
10.1	Wpływ opóźnionego dostępu do sotaterceptu na przeżycie.....	115
10.2	Długoterminowy wpływ sotaterceptu na przeżycie.....	117
10.3	Badanie ZENITH.....	120
11	Ograniczenia	130
12	Dyskusja.....	131
12.1	Dostępne dane i zastosowane metody	131
12.2	Wyniki.....	133
12.2.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej.....	133
12.2.2	Analiza bezpieczeństwa	135
13	Wnioski	138
14	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	139
15	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	141
15.1	Opracowania wtórne	141

15.2	Badania pierwotne	142
16	Aneks 3. Prace wykluczone	143
16.1	Opracowania wtórne	143
16.2	Badania pierwotne	144
17	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych	148
18	Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa	149
19	Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane.....	150
20	Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	152
21	Aneks 8. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji	159
21.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	159
21.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	165
21.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.....	173
21.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	174
21.5	Opis punktów końcowych	175
21.6	Randomizacja i zaślepienie	179
21.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	179
21.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	182
22	Aneks 9. Istotność kliniczna punktów końcowych analizy	184
23	Aneks 10. Kwestionariusz PAH-SYMPACT	185
	Spis rysunków.....	187
	Spis tabel	189
	Bibliografia	192

Wykaz skrótów i akronimów

6-MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walk test</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body-mass index</i>)
cGMP	cykliczny guanozynomonofosforan
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTD	choroby układowe tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue disease</i>)
CTPA	angiografia tomografii komputerowej tętnic płucnych
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ERA	antagonisty receptora endoteliny
HIV	wirus niedoboru odporności ludzkiej (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i>)
MDRD	modyfikacja diety u chorych z nefropatią (ang. <i>modification of diet in renal disease</i>)
MZ	Minister Zdrowia lub Ministerstwo Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba badanych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B (ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
PCWP	ciśnienie zaklinowania (ang. <i>pulmonary capillary wedge pressure</i>)
PDE5i	inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i>)
PVR	opór naczyniowy płuc (ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>)
QTcF	Skorygowany odstęp QT
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RHC	Cewnikowanie prawej komory serca (ang. <i>Right heart catheterisation</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)

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

WHO

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu (Winrevair®) 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, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 3 kwietnia 2025 r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>), gdzie ostatnie wyszukiwanie wykonano 7 kwietnia 2025 r. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration.

Wyniki – dostępne dane

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii sotaterceptem włączono ostatecznie sześć przeglądów systematycznych [Nasrollahzadeh 2023, Nabeh 2024, Pitre 2022, Ghanbari Afra 2024, Miranda 2025 i Uddin 2024] oraz pięć raportów HTA [CADTH 2024, G-BA 2025, HAS 2024, HAS 2025 i SUKL 2025]. We włączonych przeglądach systematycznych i raportach HTA odnaleziono porównanie sotaterceptu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego.

W przeglądzie systematycznym dla badań pierwotnych dla sotaterceptu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne fazy 3 (STELLAR - opisane w jednej publikacji), jedno randomizowane badanie kliniczne 2 fazy, dla którego dostępne były również wyniki fazy przedłużonej (PUL-SAR - opisane w dwóch publikacjach) oraz trwające aktualnie długoterminowe badanie fazy III typu open-label (SOTERIA - opisane w abstrakcie konferencyjnym i jednej publikacji). W opisie najnowszych wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu STELLAR wykorzystano dodatkowo dotychczas nieopublikowane dane dostarczone przez Wnioskodawcę. Badania dotyczyły skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu STELLAR oceniono na niskie, natomiast w badaniu PULSAR - na wysokie. Dodatkowo należy podkreślić, że badanie STELLAR było prowadzone w 21 ośrodkach w tym także w Polsce, a populacja badania obejmowała pacjentów w klasie czynnościowej II lub III wg WHO. Ponadto 96% pacjentów w badaniu otrzymywało leczenie podstawowe w postaci terapii dwulekowej bądź trójlekowej, a zatem populacja w badaniu pokrywała się z populacją wnioskowaną i była zgodna z zapisami programu lekowego B.31.

Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania sotaterceptu w leczeniu pacjentów z PAH będących w klasie czynnościowej II lub III wg WHO. Wynika to z niedawnej daty rejestracji preparatu (lek został dopuszczony do obrotu przez EMA w sierpniu 2024 r.).

Wyniki – analiza skuteczności

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na bezpośrednim porównaniu sotaterceptu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego.

W kluczowym dla niniejszej analizy, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy 3 STELLAR dorośli pacjenci z nadciśnieniem płucnym zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej podskórnie sotatercept lub placebo co 3 tygodnie jako dodatek do optymalnej terapii podstawowej. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był test 6-minutowego marszu, będący sprawdzonym, klinicznie istotnym pomiarem wydolności fizycznej i wydolności funkcjonalnej, która w przypadku

PAH jest poważnie ograniczona, co wskazuje na znaczące obciążenie chorobą. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania również były parametry istotne klinicznie, które obejmowały wieloparametryczną poprawę stanu zdrowia, zmianę PVR, zmianę poziomu N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (ang. NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), zmianę klasy czynnościowej wg WHO oraz czas do wystąpienia zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego.

W analizie skuteczności porównania terapii sotaterceptem z placebo na tle optymalnej terapii podstawowej¹ w badaniu STELLAR uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno w zakresie względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie: zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT), wieloskładnikowej poprawy stanu zdrowia, zmiany oporu naczyniowego płuc, zmiany 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 i 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. Można zatem stwierdzić, że dodanie sotaterceptu do schematu optymalnego leczenia podstawowego przynosiło poprawę istotną zarówno statystycznie jak i klinicznie.

Do analizy skuteczności eksperymentalnej włączono również przeprowadzone wcześniej badanie fazy 2 PULSAR². Badanie to było spójne z badaniem STELLAR zarówno pod względem ocenianych punktów końcowych jak i wyjściowej charakterystyki populacji. Populacje pacjentów w badaniach STELLAR i PULSAR cechował zbliżony rozkład pacjentów w II i III klasie czynnościowej WHO oraz podobny odsetek pacjentów przyjmujących dwulekową i trójklekową terapię podstawową. W badaniu PULSAR raportowano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie zmiany oporu naczyniowego płuc.

Wyniki długoterminowych badań klinicznych (SOTERIA i faza przedłużona badania PULSAR) potwierdzają długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo sotaterceptu. W badaniach fazy przedłużonej u pacjentów utrzymywały się korzyści ze stosowania sotaterceptu obserwowane w badaniach 24-tygodniowych. W badaniach długoterminowych u pacjentów obserwowano utrzymanie poprawy w zakresie objawów PAH, wydolności funkcjonalnej i hemodynamiki. Sotatercept był również dobrze tolerowany w długim okresie.

W niniejszej analizie uwzględniono dodatkowo wyniki badań z wykorzystaniem długoterminowego modelu przeżycia i danych z badania STELLAR. W perspektywie 30-letniego okresu życia przedstawiony model przewidywał łącznie 16,5 roku życia u pacjentów otrzymujących sotatercept dodany do terapii podstawowej w porównaniu z 5,1 roku życia u pacjentów otrzymujących wyłącznie terapię podstawową, co przekłada się na dodatkowe 11,5 roku oczekiwanej długości życia na pacjenta.

W analizie dodatkowej uwzględniono również wyniki badania ZENITH przeprowadzonego w populacji pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą (III i IV klasa czynnościowa WHO) niż w przypadku populacji wnioskowanej. Wyniki badania wskazywały, że u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali maksymalne tolerowane dawki terapii podstawowej, leczenie sotaterceptem skutkowało istotnie niższym ryzykiem złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep płuc lub hospitalizację z powodu pogorszenia nadciśnienia tętniczego płucnego w porównaniu z placebo. Sotatercept wykazał skuteczność jako terapia dodatkowa, poprawiając wyniki pacjentów, mimo intensywnego leczenia podstawowego.

¹ Terapia podstawowa w badaniu STELLAR odnosi się do terapii skojarzonej składającej się z leków należących do dwóch lub więcej z następujących klas: ERA, PDE5i, rozpuszczalne stymulatory cykazy guanylanowej i/lub analogi prostacykliny lub agonisty receptora prostacykliny.

² Terapię podstawową w badaniu PULSAR stanowiły leki z grupy ERA, PDE5i bądź obu tych grup

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim sotaterceptu z placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego (badania STELLAR i PULSAR) w populacji dorosłych pacjentów cierpiących na tętnicze nadciśnienie płucne z klasą czynnościową od II do III wg WHO.

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, teleangiectazji, krwawienia z nosa i 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.

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- stosowanie sotaterceptu pozwala osiągnąć istotnie statystycznie lepsze wyniki od placebo jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego w zakresie zmiany wyniku 6MWT, wieloskładnikowej poprawy stanu zdrowia, zmiany oporu naczyniowego płuc, zmiany poziomu NT-proBNP, poprawy klasy czynnościowej WHO, czasu do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego, niskiego wyniku we francuskiej skali ryzyka oraz zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT. Oznacza to, że dodanie sotaterceptu do stosowanego optymalnego schematu leczenia pozwala uzyskać istotne klinicznie korzyści w porównaniu z samą optymalną terapią podstawową.
- dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między sotaterceptem a placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego. Ponadto sotatercept uzyskał statystycznie istotnie lepsze wyniki w zakresie zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia.

Produkt leczniczy Winrevair® jest przeznaczony dla dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH), w związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. W 24. tygodniu badania STELLAR u pacjentów leczonych sotaterceptem dodanym do optymalnej terapii podstawowej zaobserwowano klinicznie i statystycznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego 6MWT wynoszącą 40,8 metrów. Klinicznie i statystycznie istotną poprawę obserwowano również w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. Ponadto sotatercept jest ogólnie dobrze tolerowany i posiada dobrze scharakteryzowany profil działań niepożądanych, które mogą być kontrolowane. Ponad 95% pacjentów leczonych sotaterceptem w badaniu STELLAR przyjmowało lek przez cały okres trwania badania, a poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały rzadko (1,8%).

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa II-III według WHO), u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej było nieskuteczne lub źle tolerowane. Zgodnie z APD Sotatercept 2025 znacząca liczba pacjentów nie osiąga zamierzonych efektów terapeutycznych w obecnie stosowanym schemacie leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W badaniu klinicznym STELLAR uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki u pa-

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

pacjentów leczonych preparatem Winrevair® w połączeniu z dotychczasową podstawową terapią dwulekową bądź trójkową niż w przypadku pacjentów otrzymujących podstawową terapię w połączeniu z placebo. W związku z tym, wprowadzenie sotaterceptu jako uzupełnienia do terapii dwulekowej lub trójkowej jest zasadne – pozwoliłoby to na skuteczne i bezpieczne zaspokojenie niezaadresowanej potrzeby medycznej.

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu (Winrevair®) jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*) będących w klasie czynnościowej II lub III wg WHO, u których dotychczasowe leczenie schematem dwulekowym oraz trójkowym jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Sotatercept 2025] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa II-III wg Światowej Organizacji Zdrowia), u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu- lub trójkowej było nieskuteczne lub źle tolerowane
Interwencja (I)	Winrevair® (sotatercept), stosowany w skojarzeniu z dotychczasową optymalną terapią podstawową (BGT, terapia dwulekowa lub trójkowa), dawkowanie zgodnie z ChPL
Komparator (C)	Komparator - Kontynuacja dotychczasowej optymalnej terapii podstawowej (BGT, terapia dwulekowa lub trójkowa)
Efekty zdrowotne (O)	• Zmiana w teście 6-minutowego marszu • Zmiana w oporze płucnym naczyniowym • Zmiana w NT-proBNP • Wieloskładnikowa poprawa w zakresie: testu 6-minutowego marszu, NT-proBNP, klasy WHO FC (lub utrzymanie WHO FC II) • Poprawa w zakresie klasy WHO FC • Czas do śmierci lub pogorszenia stanu klinicznego • Utrzymanie lub osiągnięcie wyniku niskiego ryzyka przy użyciu kalkulatora Simplified French Risk Score • Poprawa w domenie skutków fizycznych, objawów krążeniowo-oddechowych oraz skutków poznawczych/emocjonalnych kwestionariusza PAH-SYMPACT®
Typy badań (S)	• badania pierwotne (RCT, jednoramienne i obserwacyjne) • badania wtórne.

2 Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 14. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Pierwsze wyszukiwanie wykonano 23 października 2024 r. Ze względu na spodziewane uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące aktualności analiz, dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego 3 kwietnia 2025 r.

Przeprowadzono jeden przegląd, uwzględniając zarówno skuteczność eksperymentalną, jak i praktyczną, dlatego poniżej przedstawiono wspólny opis metodyki.

W celu odnalezienia niezależnych raportów HTA przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

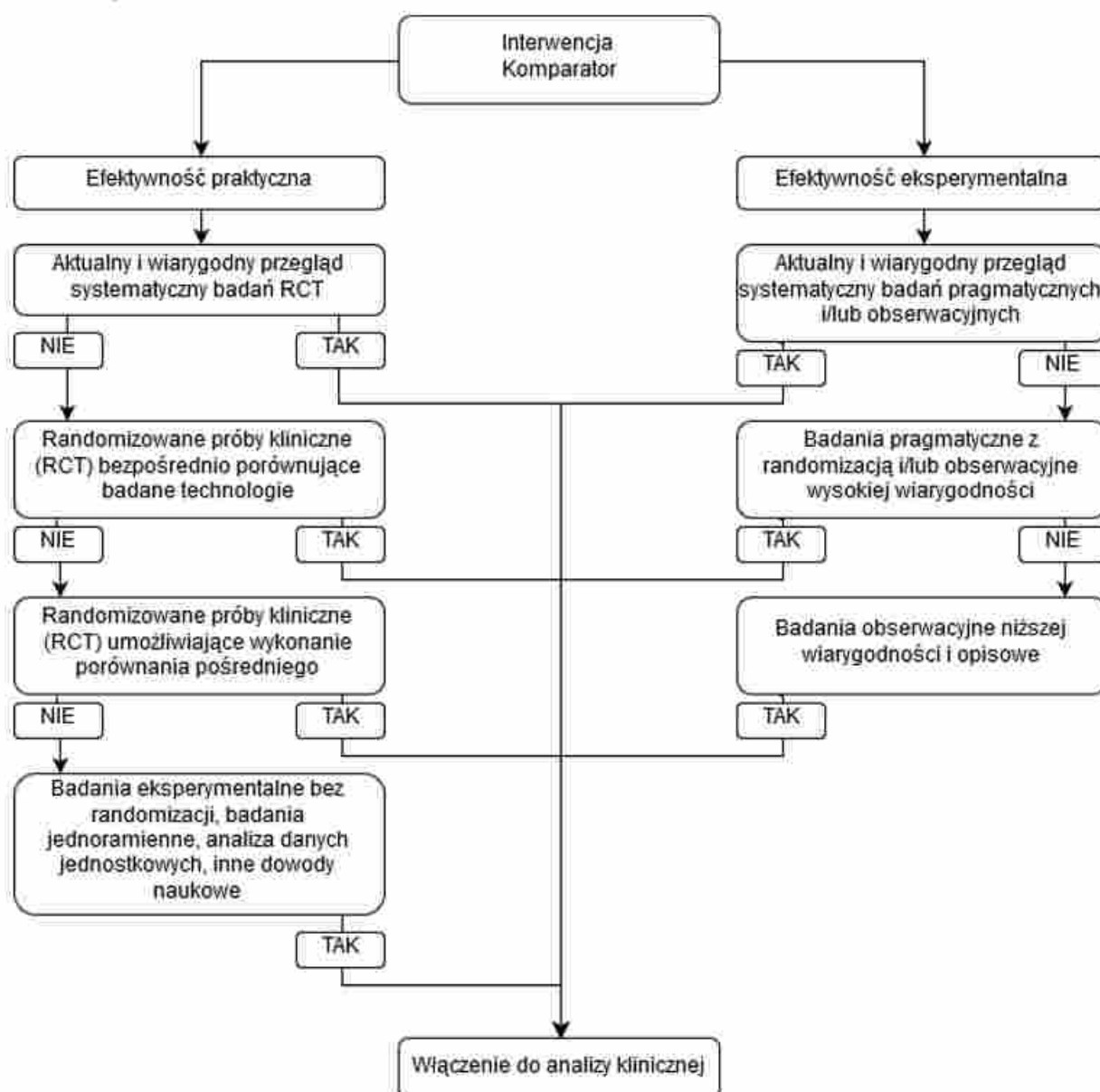
2.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOs (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■ i ■). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 3 kwietnia 2025 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytocznę AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie sotaterceptu oraz wybranego komparatora, tj. placebo na tle dotychczas stosowanej terapii podstawowej. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzania kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;

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

spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli chorzy cierpiący na tętnicze nadciśnienie płucne z klasą czynnościową od II do III wg WHO³ otrzymujący dwuskładnikowe bądź trójskładnikowe leczenie podstawowe;
- interwencja – sotatercept (Winrevair®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Lekczniczego (ChPL) jako terapia dodana do optymalnego leczenia podstawowego [Winrevair ChPL];
- komparator – optymalna terapia podstawowa definiowana jako otrzymywanie odpowiednio dostosowanego leczenia zgodnego z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu,
 - wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia mierzona odsetkiem pacjentów spełniających wszystkie trzy kryteria w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych:
 - poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu [wzrost o ≥ 30 m],
 - poprawa poziomu NT-proBNP [spadek o $\geq 30\%$] lub utrzymanie bądź osiągnięcie poziomu NT-proBNP < 300 pg na mililitr
 oraz
 - poprawa klasy czynnościowej WHO lub utrzymanie klasy II,
 - zmiana oporu naczyniowego płuc,
 - zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B,
 - poprawa klasy czynnościowej WHO,
 - czas do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego,
 - niski wynik we francuskiej skali ryzyka zdefiniowany jako spełnienie wszystkich trzech kryteriów niskiego ryzyka:
 - I lub II klasa czynnościowa WHO,

³ Z uwagi na przewidywany brak badań odpowiadających w pełni kryteriom postawionym w PICOs w przeglądzie zrezygnowano z ograniczenia wyszukiwania w zakresie niepowodzenia bądź nietolerancji terapii podstawowej. Na etapie wnioskowania odniesiono się do wpływu ewentualnych różnic pomiędzy populacją uwzględnioną we wniosku a pacjentami w badaniach klinicznych.

- 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, objawów sercowo-płucnych i wpływu na umiejętności poznawcze/stan emocjonalny
- zdarzenie niepożądane.
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- pogładowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania oceniające stosowanie sotaterceptu w dawce lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- brak publikacji pełnotekstowej.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (■ i ■) według formularza zamieszczonego w aneksie (patrz rozdział 20). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (■). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (■). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy;
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe;
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:

- data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
 - rodzaj włączonych badań;
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa;
- wnioski autorów opracowania.
- wnioski autorów opracowania.

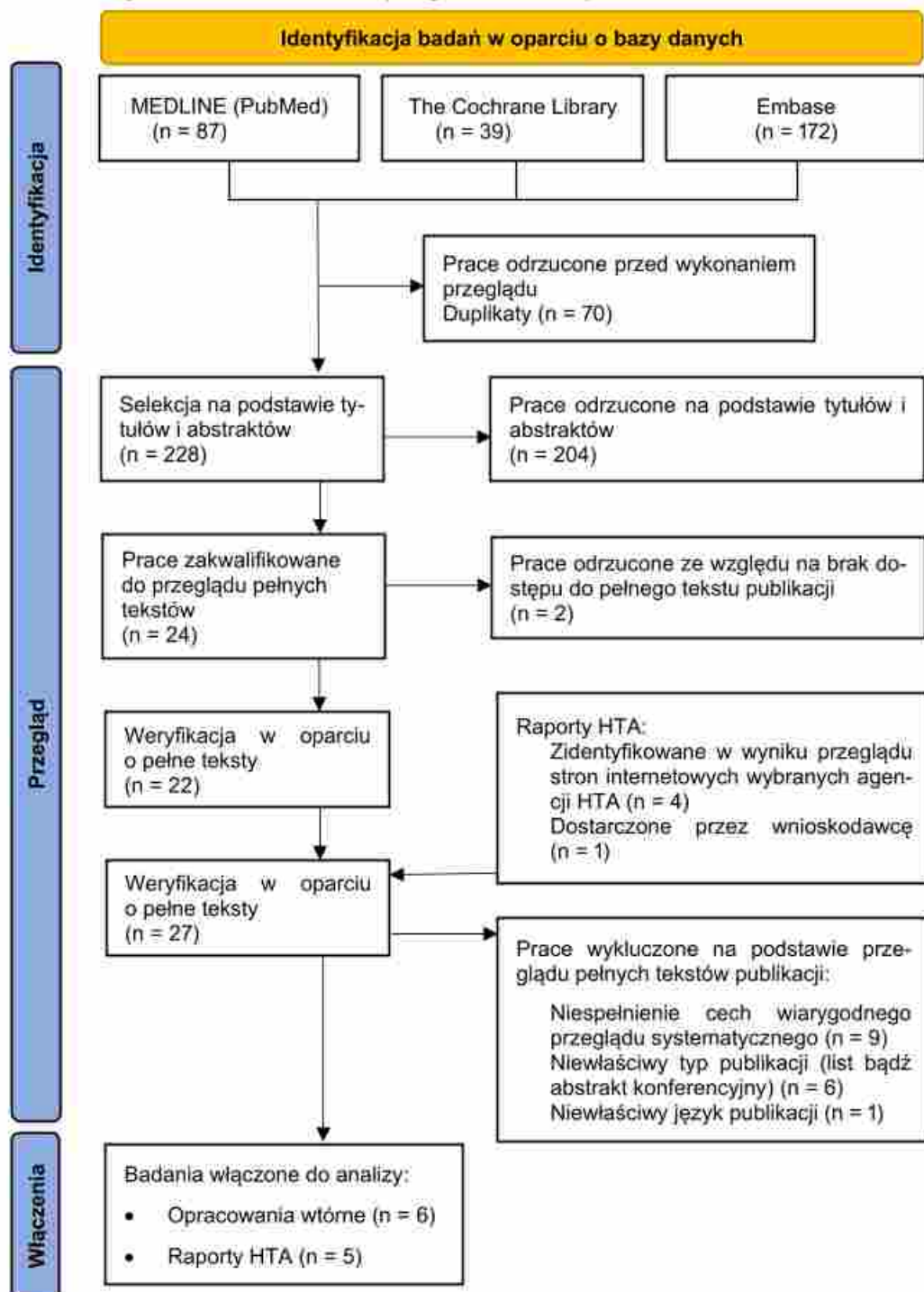
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla sotaterceptu oceniono wstępnie 298 abstraktów. Po wykluczeniu 70 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 22 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 16 prac zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo trzy raporty HTA spełniające kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie sześć przeglądów systematycznych [Nasrollahizadeh 2023, Nabeh 2024, Pitre 2022, Ghanbari Afra 2024, Miranda 2025 i Uddin 2024] oraz pięć raportów HTA [CADTH 2024, G-BA 2025, HAS 2024, HAS 2025 i SUKL 2025]. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. We włączonych do przeglądu opracowaniach analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 15.1 i 16.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej na Rys. 2. Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 2 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie sześć przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (patrz Tab. 61). W trzech opracowaniach włączonych do analizy przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badań IA wg wytycznych AOTMiT), przy czym w dwóch z badań metaanaliza obejmowała wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego. W trzech z włączonych opracowań przeprowadzono ocenę jakościową (rodzaj badań IB wg wytycznych AOTMiT). Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOT-MiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Nasrollahizadeh 2023	Przedział czasowy: od stycznia 2009 do maja 2023, bazy: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov i Międzynarodowa Platforma Rejestru Badń Klinicznych WHO,	IA	Przegląd dostępnej literatury dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu, metaanaliza oraz ocena zebranych danych	pacjenci z PAH z klasą czynnościową od II do III wg WHO	sotatercept	badania RCT	skuteczność, bezpieczeństwo	metaanaliza
Nabeh 2024	Data odcięcia: 1 sierpnia 2022 r. Bazy: PubMed, Scopus, Google Scholar, ClinicalTrials.gov i Cochrane Library	IB	Ocena dostępnych danych z opublikowanych badań RCT dotyczących wpływu inhibitorów kinazy Rho (ROCK), inhibitorów białka morfogenetycznego kości 2 (BMP2), inhibitorów estrogeny i aktywatorów kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK) na parametry oceny PAH	pacjenci z PAH	inhibitory kinazy Rho (ROCK), inhibitory białka morfogenetycznego kości 2 (BMP2), inhibitory estrogeny i aktywatorów kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK)	badania RCT	skuteczność, bezpieczeństwo	analiza jakościowa

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

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOT-MIT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Pitre 2022	Data odcięcia: czerwiec 2021 r. Bazy: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials i Clinicaltrials.gov	IA	Porównanie skuteczności leków stosowanych w terapii PAH	pacjenci z PAH	leki biologiczne (imatinib, selonsertib, sotatercept), ERA (ambrisentan, bosentan, macitentan), leki aktywne na szlaku NO/cGMP, w tym PDE5i (sildenafil, tadalafil, wardenafil) i riociguat, analogi prostanoidów (epoprostenol, iloprost, treprostinil) i agonisty receptora prostacykliny (ralinepag, seleksypag)	badania RCT, w tym badania typu crossover	skuteczność, bezpieczeństwo	metaanaliza
Ghanbari Afra 2024	Data odcięcia: 18 stycznia 2024 r. Bazy: PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science, Google Scholar	IB	Ocena istniejących dowodów dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa sotaterceptu jako leczenia nadciśnienia płucnego (PAH)	pacjenci z PAH	sotatercept	Badania prospective, retrospektywne i przekrojowe oraz badania kliniczne z udziałem ludzi	skuteczność, bezpieczeństwo	analiza jakościowa
Miranda 2025	Data odcięcia: 31 października 2024 r. Bazy: Embase (przez Elsevier),	IB	Przegląd charakterystyki, skuteczności, bezpieczeństwa i znaczenia klinicznego	pacjenci z PAH	sotatercept	Badania fazy II i III dotyczące leczenia PAH	skuteczność, bezpieczeństwo	analiza jakościowa

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

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
	MEDLINE (przez Ovid), medRxiv oraz the Cochrane Library CENTRAL trials registry		sotaterceptu w nadciśnieniu płucnym (PAH)					
Uddin 2024	Data odcięcia: 8 czerwca 2023 r. Bazy: PubMed, Google Scholar i Clini-caltrials.gov	IA	Przeprowadzenie metaanalizy badań RCT i ogólna ocena skuteczności sotaterceptu w leczeniu PAH	pacjenci z PAH	sotatercept	Badania RCT	skuteczność	metaanaliza

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

IA – Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego; IB – Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; cGMP – cykliczny guanozynomonofosforan; NO – tlenek azotu; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

2.2.3 Ocena wiarygodności badań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] opisanej w rozdziale 20. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania zamieszczono poniżej (por. Tab. 3). Wszystkie włączone przeglądy systematyczne uzyskały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenach krytycznych.

Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Pytanie	Odpowiedź					
	Nasrollahizadeh 2023	Nabeh 2024	Pitre 2022	Ghanbari Afra 2024	Miranda 2025	Uddin 2024
Pytanie 1	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pytanie 2	Tak	Nie	Nie	częściowo tak	Nie	Nie
Pytanie 3	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 5	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Pytanie 6	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Pytanie 7	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 8	Nie	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	Tak	częściowo tak
Pytanie 9a	Nie	częściowo tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Pytanie 9b	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko randomizowane badania	Nie	zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Pytanie 11a	Nie	nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	Tak
Pytanie 11b	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 12	Nie	nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	Nie
Pytanie 13	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie
Pytanie 14	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie

Pytanie	Odpowiedź					
	Nasrollahizadeh 2023	Nabeh 2024	Pitre 2022	Ghanbari Afra 2024	Miranda 2025	Uddin 2024
Pytanie 15	Nie	nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	Nie
Pytanie 16	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla opracowań wtórnych oraz raportów HTA włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.4.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

2.2.4.1.1 Nasrollahizadeh 2023

Celem opracowania Nasrollahizadeh 2023 był przegląd dostępnej literatury dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu, metaanaliza oraz ocena zebranych danych.

Przeprowadzono wyszukiwanie, które obejmowało kilka baz danych, w tym PubMed, EMBASE, Cochrane Library, *Clinicaltrials.gov* i Międzynarodową Platformę Rejestru Badań Klinicznych WHO, od stycznia 2009 do maja 2023. Celem było zidentyfikowanie randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), które raportowały skuteczność i zdarzenia niepożądane związane z sotaterceptem w leczeniu PAH. Nie zastosowano żadnych ograniczeń językowych. Przeszukano również listę referencyjną kwalifikujących się badań i odpowiednich przeglądów. Do oceny uwzględnionych badań RCT wykorzystano narzędzie *Risk of Bias Assessment Tool for Randomized Trials* (RoB2). Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu języka programowania R z wykorzystaniem programu R Studio wersja 1.1.463. Dla zmiennych binarnych obliczono współczynniki ryzyka z 95% przedziałami ufności. Dla zmiennych ciągłych obliczono średnią i odchylenie standardowe (SD).

W wyniku przeszukania odnaleziono 127 publikacji, a po wstępnej selekcji 15 badań oceniono pod kątem włączenia do analizy. Ostatecznie w analizie uwzględniono dwa RCT opublikowane między 2021 a 2023 rokiem – STELLAR oraz PULSAR. W badaniach brało udział łącznie 237 pacjentów w grupie sotaterceptu i 192 pacjentów w grupie kontrolnej. W badaniach oceniano głównie punkty końcowe dotyczące skuteczności, przy czym pierwszorzędowym punktem końcowym analizy był opór naczyń płuca (PVR), a drugorzędowymi punktami końcowymi były: zmniejszenie poziomu N-końcowego peptydu natriuretycznego typu pro-B (NT-pro-BNP), poprawę klasy czynnościowej WHO, a także wyniki hemodynamiczne.

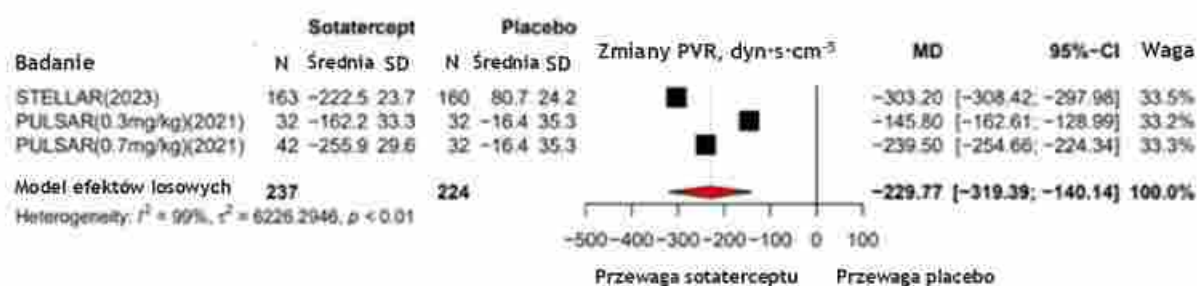
Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Drugorzędowe wyniki obejmowały również występowanie biegunki, zawrotów głowy, zmęczenia, nudności, bólu głowy, trombocytopenii, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania przyjmowania leku lub wycofania z badania, poważnych zdarzeń niepożądanych, dowolnych zgłoszonych zdarzeń niepożądanych oraz wzrostu poziomu hemoglobiny.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu Nasrollahizadeh 2023. Zgodnie ze schematem PICO przyjętym w niniejszej analizie nie prezentowano wyników dla miar laboratoryjnych i wyników hemodynamicznych. Wszystkie analizowane punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia były istotne klinicznie.

Jak przedstawiono na Rys. 3, w odniesieniu do wyników skuteczności, analiza zbiorcza wykazała istotną statystycznie przewagę sotaterceptu nad placebo w zakresie zmiany oporu naczyniowego płuc (PVR) od wartości wyjściowych, z MD wynoszącą -229,77 [95% CI = (-319,39; -140,14)]. W przypadku wyników dotyczących PVR odnotowano wysoką heterogeniczność (miara heterogeniczności $I^2 = 99\%$).

Rys. 3 Zmiana PVR - analiza Nasrollahizadeh 2023

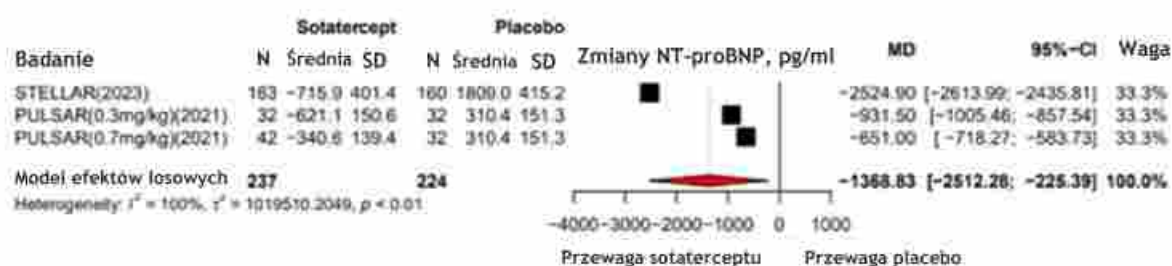


CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; p – wartość p; PVR – opór naczyniowy płuc; SD – odchylenie standardowe.

Opracowanie własne na podstawie Nasrollahizadeh 2023

Wyniki wskazywały na przewagę sotaterceptu nad placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego w zakresie zmiany poziomu N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). W przypadku sotaterceptu odnotowano istotną statystycznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w poziomach NT-proBNP z MD wynoszącą -1368,83 [95% CI = (-2512,28; -225,39)]. W przypadku wyników dotyczących NT-proBNP odnotowano wysoką heterogeniczność ($I^2 = 100\%$). Wyniki przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4 Zmiana NT-proBNP - analiza Nasrollahizadeh 2023

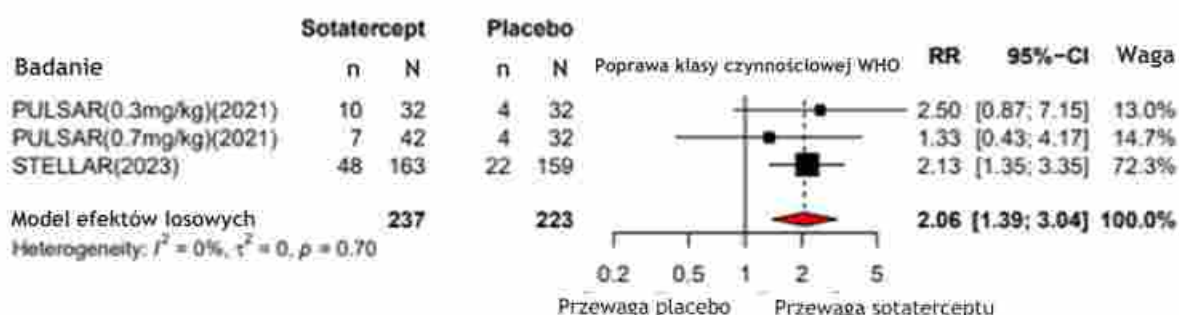


CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy peptyd natriuretyczny typu pro-B; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe.

Opracowanie własne na podstawie Nasrollahizadeh 2023

Analiza Nasrollahizadeh 2023 wykazała ponadto, że stosowanie sotaterceptu przyczynia się do poprawy klasy czynnościowej WHO w porównaniu z placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego, wynik był istotny statystycznie. Poprawa klasy czynnościowej była rozumiana jako poprawa z klasy III do II lub I, z klasy II do I bądź utrzymanie klasy II. U pacjentów stosujących sotatercept zaobserwowano znaczącą poprawę, iloraz ryzyka (RR) dla wystąpienia poprawy klasy czynnościowej wynosił 2,06 [95% CI = (1,39; 3,04)]. W przypadku wyników dotyczących klasy czynnościowej WHO odnotowano niską heterogeniczność ($I^2 = 0\%$). Wyniki przedstawiono na Rys. 5.

Rys. 5 Poprawa klasy czynnościowej WHO - analiza Nasrollahizadeh 2023



CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; p – wartość p; RR – iloraz ryzyka.

Opracowanie własne na podstawie Nasrollahizadeh 2023

Analiza Nasrollahizadeh 2023 dla zdarzeń niepożądanych wykazała, że łączne wyniki dotyczące ilorazu ryzyka (RR) dla biegunki, zawrotów głowy, zmęczenia, nudności, bólu głowy, trombocytopenii, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania, zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz wszelkich zgłoszonych zdarzeń niepożądanych były podobne w grupach sotaterceptu i placebo. Co więcej, zbiorcza analiza wykazała większą częstość występowania podwyższonych poziomów hemoglobiny w grupie sotaterceptu. Podsumowanie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Zdarzenia niepożądane - analiza Nasrollahizadeh 2023

Zdarzenie niepożądane	RR (95% CI)
Współczynnik zdarzeń niepożądanych	0,97 (0,90; 1,04)
Biegunka	1,55 (0,92; 2,61)
Zawroty głowy	2,70 (0,65; 11,26)
Zmęczenie	0,75 (0,32; 1,76)
Mdłości	0,87 (0,51; 1,47)
Ból głowy	1,31 (0,88; 1,96)
Małopłytkowość	3,37 (1,26; 9,02)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania badania	0,78 (0,12; 5,19)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania z badania	0,48 (0,12; 2,00)
Poważne zdarzenia niepożądane	0,94 (0,40; 2,25)

Zdarzenie niepożądane	RR (95% CI)
Wzrost poziomu Hb-mg/dl	11,10 (2,12; 58,18)

2.2.4.1.2 Nabeh 2024

Celem analizy Nabeh 2024 była ocena dostępnych danych z opublikowanych randomizowanych kontrolowanych badań (RCT) dotyczących wpływu inhibitorów kinazy Rho (ROCK), inhibitorów białka morfogenetycznego kości 2 (BMP2), inhibitorów estrogenów i aktywatorów kinazy białkowej aktywowanej AMP (AMPK) na parametry oceny PAH.

Przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych PubMed, Scopus, Google Scholar, *ClinicalTrials.gov* i Cochrane Library pod kątem wszystkich artykułów od momentu ich opublikowania do 1 sierpnia 2022 r. Do analizy włączono badania RCT, w których oceniano jedną z nowych terapii w porównaniu z placebo i/lub leczeniem podstawowym. Badaną populację stanowili pacjenci w wieku ≥ 18 lat, ze zdiagnozowanym PAH w grupie I czynnościowej wg WHO. Głównym punktem końcowym ocenianym w analizie była zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD), podczas gdy drugorzędnymi punktami końcowymi były poziom mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP)/N-końcowego peptydu natriuretycznego pro-BNP (NT-pro BNP), skurczowe wychylenie płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE), średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP), opór naczyniowy płucny (PVR) i wskaźnik sercowy (CI). Dane przedstawiono jako częstość w liczbach lub średnią zmianę $\pm$ odchylenie standardowe (SD).

Autorzy badania Nabeh 2024 zamierzali początkowo przeprowadzić syntezę statystyczną/metaanalizę wyników, jednak nie udało im się tego osiągnąć z powodu braku jednolitości między badaniami w odniesieniu do komparatora, miary wyników i metody raportowania. Z tego względu przeprowadzono syntezę narracyjną, w której przeanalizowano różnice i podobieństwa między wynikami poszczególnych badań w odniesieniu do ich potencjału terapeutycznego w leczeniu PAH.

Odnaleziono jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego w leczeniu PAH – PULSAR. W badaniu zarejestrowano statystycznie istotną poprawę w zakresie 6MWT w porównaniu z placebo w 24. tygodniu przy zastosowaniu sotaterceptu w dawkach 0,3 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc., co zostało ponownie zaobserwowane w fazie przedłużonej badania PULSAR w grupie pacjentów, którzy po zakończeniu 24-tygodniowego okresu przyjmowania placebo rozpoczęli terapię sotaterceptem. Nie zarejestrowano dodatkowego zwiększenia poprawy w grupie pacjentów, która otrzymywała sotatercept od początku badania.

Poprawę u pacjentów leczonych sotaterceptem zarejestrowano również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. Stosowanie sotaterceptu w dawkach 0,3 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc. skutkowało znaczącym zmniejszeniem poziomu NT-proBNP w porównaniu z placebo. Podobnie, w fazie przedłużonej badania PULSAR w grupie pacjentów przyjmujących wcześniej placebo, sotatercept wykazał znaczącą redukcję poziomu NT-proBNP podobną do tej w grupach kontynuujących leczenie, z poprawą w zakresie od 40% do 65% w obu fazach badania.

Zastosowanie sotaterceptu miało znaczący wpływ na zmniejszenie mPAP od wartości wyjściowych oraz skutkowało znaczącą redukcją PVR w porównaniu z wynikami obserwowanymi

w grupie placebo. Faza przedłużona badania PULSAR wykazała podobną poprawę po zastosowaniu sotaterceptu w grupie pacjentów przyjmujących wcześniej placebo w odniesieniu do wartości mPAP i PVR, ale nie wskaźnika sercowego. Pogłębienia korzystnego efektu nie zaobserwowano w grupie, która kontynuowała leczenie sotaterceptem.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii sotaterceptem w badaniu PULSAR oraz jego fazie przedłużonej przedstawiono szczegółowo w postaci tabelarycznej w rozdziałach 6.2 oraz 8.

2.2.4.1.3 Pitre 2022

Celem analizy Pitre 2022 było porównanie skuteczności leków stosowanych w terapii PAH. Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie w bazach MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials i *Clinicaltrials.gov* do czerwca 2021 r. i zaktualizowali wyszukiwanie w grudniu 2021 r. Nie uwzględniono niepublikowanych badań ani danych oraz abstraktów. Do analizy włączono badania RCT, w tym badania typu *crossover*, w których pacjentów z jakąkolwiek etiologią PAH grupy 1 Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przydzielano losowo do grupy otrzymującej jedną z następujących terapii w porównaniu z podstawową opieką lub placebo: leki biologiczne (imatinib, selonsertib, sotatercept), ERA (ambrisentan, bosentan, macitentan), leki aktywne na szlaku NO/cGMP⁴, w tym PDE5i (sildenafil, tadalafil, wardenafil) i riociguat, analogi prostanoidów (epoprostenol, iloprost, treprostinil) i agonisty receptora prostacykliny (ralinepag, seleksypag). W analizie uwzględniono badania z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 8 tygodni, nie wykluczano badań ze względu na język ani rok publikacji.

Jedynym odnalezionym badaniem dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu było badanie PULSAR. Wyniki tego badania opisano krótko w powyższym podrozdziale 2.2.4.1.2 oraz szczegółowo w rozdziałach 6.2 oraz 8.

Autorzy publikacji opisali również wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla analogów prostacyklin (do których zaliczają się np. epoprostenol, iloprost i treprostinil) i agonistów receptora prostacykliny (ralinepag, seleksypag). Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki przedstawiono zbiorczo dla całych grup leków, bez wyszczególnienia leków refundowanych w Polsce, wskazanych przez ekspertów klinicznych jako najczęściej stosowane - seleksypagu oraz treprostinilu podawanego dożylnie bądź podskórnie. Ponadto autorzy publikacji nie odnaleźli badań RCT, w których treprostinil byłby podawany dożylnie lub podskórnie w skojarzeniu z optymalnym leczeniem podstawowym. Ze względu na znaczące różnice pomiędzy komparatorami przyjętymi w niniejszej analizie, a leczeniem dla którego przedstawiono wyniki w publikacji Pitre 2022 zdecydowano się nie przytaczać tych wyników w niniejszym dokumencie.

⁴ Szlak NO/cGMP (szlak tlenu azotu) odgrywa ważną rolę w rozwoju chorób sercowo-płucnych. NO produkowany przez komórki śródbłonna powoduje rozkurcz mięśni gładkich naczyń, co zmniejsza ich zwężenie. W terapii PAH stosuje się inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5i, np. sildenafil i tadalafil) oraz stymulatory cykazy guanylowej (riociguat), które wspierają ten mechanizm. Leki te są skuteczne, ale mogą powodować działania niepożądane, takie jak niedokrwistość, zawroty głowy, biegunka czy bóle mięśni. Niektóre z nich wymagają testów ciążowych ze względu na ryzyko teratogenności (Swisher 2023, Reiner 2021).

2.2.4.1.4 Ghanbari Afra 2024

Badanie Ghanbari Afra 2024 miało na celu systematyczny przegląd istniejącej literatury na temat skuteczności i bezpieczeństwa sotaterceptu w leczeniu PAH. Przeprowadzono kompleksowe przeszukanie pięciu baz danych: PubMed, Scopus, Web of Science, Embase i Google Scholar, w celu zidentyfikowania odpowiednich badań. Do analizy włączono badania z udziałem ludzi, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sotaterceptu u pacjentów z PAH. Oceniane punkty końcowe obejmowały parametry kliniczne, takie jak ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP), opór naczyniowy płuc (PVR), średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mRAP), średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP), dystans pokonany w teście 6-minutowego marszu (6-MWT) i poprawę klasy czynnościowej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO FC) w okresach obserwacji trwających do 24 tygodni. Ponadto pod uwagę wzięto wyniki dotyczące działań niepożądanych, takich jak trombocytopenia, krwawienie, bóle głowy, teleangiektazja, podwyższone ciśnienie krwi, nudności, biegunka, zmęczenie i krwawienie z nosa.

Do przeglądu włączono dziewięć publikacji dla badań obejmujących łącznie 323 uczestników. Analiza wykazała, że sotatercept znacząco zmniejszył PVR i doprowadził do zauważalnej poprawy w 6-MWT i poziomie NT-proBNP u pacjentów. Leczenie było dobrze tolerowane w różnych dawkach, a wszystkie ocenione zdarzenia niepożądane mogły być odpowiednio kontrolowane.

Wyniki badań wskazują, że sotatercept jest skuteczną interwencją terapeutyczną dla pacjentów z PAH, znacznie zmniejszając PVR, jednocześnie zwiększając wydolność wysiłkową i poprawiając wyniki dla biomarkerów niewydolności serca. Działania niepożądane związane z sotaterceptem są generalnie łagodne i możliwe do opanowania. Autorzy opracowania uznali, że wyniki badań potwierdzają potencjał sotaterceptu jako wartościowego dodatku do obecnego standardu leczenia PAH. Ich zdaniem uzasadnione są dalsze badania w celu kompleksowej oceny wszystkich wyników i potencjalnych zdarzeń niepożądanych związanych z tą terapią.

2.2.4.1.5 Miranda 2025

Celem badania Miranda 2025 był przegląd charakterystyki, skuteczności, bezpieczeństwa i znaczenia klinicznego sotaterceptu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (PAH).

Autorzy opracowania przeprowadzili wyszukiwanie literatury zawierającej terminy związane z sotaterceptem i PAH. Przeszukano bazy Embase przez Elsevier, MEDLINE przez Ovid, serwer medRxiv, rejestr badań Cochrane Library CENTRAL i ClinicalTrials.gov, uwzględniając publikacje dostępne w tych bazach do 31 października 2024 r. Do analizy włączono badania kliniczne fazy II i III, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii sotaterceptem w leczeniu PAH. Wyekstrahowano artykuły w języku angielskim, natomiast badania na zwierzętach i badania kliniczne fazy I wykluczono.

U pacjentów z PAH grupy 1 WHO, w klasie czynnościowej II-III, dodanie sotaterceptu do terapii podstawowej skutkowało zwiększeniem dystansu przebytego w teście 6-minutowego marszu w badaniach fazy II-III. Analiza badań PULSAR (faza II) i STELLAR (faza III) wykazała poprawę w zakresie oporu naczyniowego płuc i poziomu NT-proBNP. Badanie SPECTRA (faza IIb) wykazało poprawę struktury i funkcji prawej komory serca. Analiza w nadal trwającym badaniu SOTERIA wykazała, że efekty leczenia utrzymują się po roku od rozpoczęcia stoso-

wania sotaterceptu. Autorzy opracowania Miranda 2025 wnioskuje, że sotatercept jest odpowiednią terapią uzupełniającą dla pacjentów z PAH grupy 1 i klasą czynnościową II i III wg WHO. Potrzebne są dodatkowe dane, aby ocenić długoterminowe wyniki u pacjentów wcześniej nieleczonych i tych z najcięższymi objawami choroby.

2.2.4.1.6 Uddin 2024

Celem opracowania Uddin 2024 było przeprowadzenie metaanalizy badań RCT i ogólna ocena skuteczności sotaterceptu w leczeniu PAH.

Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie w bazach PubMed, Google Scholar i Clinicaltrials.gov z datą odcięcia 8 czerwca 2023 r. przy użyciu słów kluczowych i terminów MeSH pozwalających na odnalezienie badań dla sotaterceptu w leczeniu PAH. Do przeglądu włączano jedynie randomizowane badania kliniczne, które obejmowały pacjentów z PAH przydzielonych losowo do grupy sotaterceptu bądź placebo. Dodatkowo przeszukano artykuły sugerowane przez PubMed i listy referencyjne uwzględnionych artykułów w celu znalezienia powiązanych badań.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3127 publikacji. Łącznie 1864 publikacje usunięto jako duplikaty, 1258 wykluczono podczas procesu selekcji, a trzy kolejne wykluczono z powodu nierandomizowanego projektu badania. Ostatecznie do metaanalizy włączono dwa RCT z udziałem 429 pacjentów z PAH. W obu badaniach poza ocenianą interwencją bądź placebo pacjenci otrzymywali terapię podstawową w leczeniu PAH.

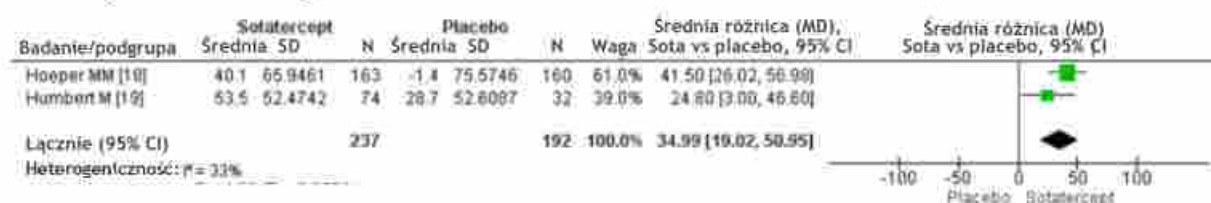
Dane wyodrębnione z badań obejmowały charakterystykę danego badania i uczestniczących w nim pacjentów (nazwiska autorów, projekt badania, fazę badania, czas trwania badania, wielkość próby, średni wiek, liczbę uczestniczek płci żeńskiej, klasyfikację PAH, terapię podstawową, klasę czynnościową WHO, dystans sześciominutowego marszu, PVR i NT-proBNP). Wyniki analizowane w ramach metaanalizy obejmowały zmianę dystansu przebytego w teście 6-minutowego marszu (6MWD), poprawę klasy czynnościowej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zmianę oporu naczyniowego płuc (PVR) i zmianę poziomu N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP).

Do metaanalizy danych wykorzystano oprogramowanie RevMan V.5.3 (Cochrane Collaboration). W przypadku wyników ciągłych ekstrahowano dane dotyczące średniej zmiany wyniku od wartości wyjściowej, przedziału ufności (CI), błędu standardowego (SE) i wielkości próby. Z kolei dla wyników binarnych ekstrahowano dane o liczbie zdarzeń w każdej grupie i liczebności grup, a następnie dane łączono przy użyciu modelu efektów losowych w celu uzyskania statystyk podsumowujących. Wartość $p < 0,05$ wskazywała na istotność statystyczną wyniku. Do oceny heterogeniczności wykorzystano wskaźnik I^2 Higginsa, przy czym heterogeniczność uznawano za znaczącą jeśli wartość I^2 wynosiła $> 50\%$.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu Uddin 2024. Wszystkie analizowane punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia były istotne klinicznie.

Jak przedstawiono na Rys. 6 analiza zbiorcza wykazała istotną statystycznie przewagę sotaterceptu nad placebo w zakresie zmiany dystansu pokonywanego w teście sześciominutowego marszu. Średnia różnica od wartości wyjściowych (MD, ang. *mean difference*) wynosiła 34,99 [95% CI = (19,02; 50,95); $p < 0,0001$]; przy czym wskaźnik Higginsa nie wskazywał na znaczącą heterogeniczność ($I^2 = 33\%$).

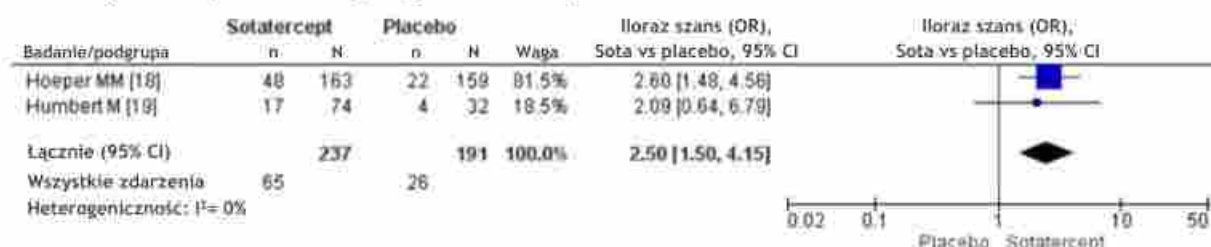
Rys. 6 Zmiana dystansu w 6-MWT - analiza Uddin 2024.



CI – przedział ufności; N – liczba badanych; MD – średnia różnica.

Wyniki wskazywały również na przewagę sotaterceptu nad placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego w zakresie zmiany klasy czynnościowej WHO. Leczenie sotaterceptem przynosiło poprawę klasy czynnościowej w porównaniu z placebo [OR = 2,50; 95% CI = (1,50; 4,15); $p = 0,0004$], a wskaźnik Higginsa nie wykazał znaczącej heterogeniczności ($I^2 = 0\%$).

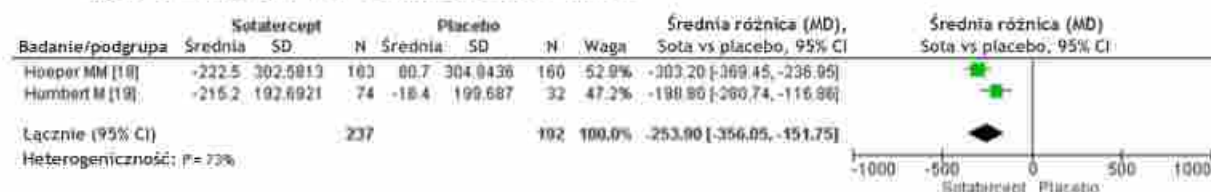
Rys. 7 Poprawa klasy czynnościowej WHO - analiza Uddin 2024.



CI – przedział ufności; n – liczba osób, u których wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans.

Wyniki analizy zbiorczej wykazały ponadto przewagę sotaterceptu nad placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego w zakresie zmiany oporu naczyniowego płuc. W grupie leczonej sotaterceptem nastąpiła poprawa w porównaniu z placebo, średnia różnica od wyjściowych wartości PVR wyniosła -253,90 [95% CI = (-356,05; -151,75), $p < 0,00001$]. Heterogeniczność według wskaźnika Higginsa oceniono na znaczącą ($I^2 = 73\%$). Dokładne wyniki przedstawiono na Rys. 8.

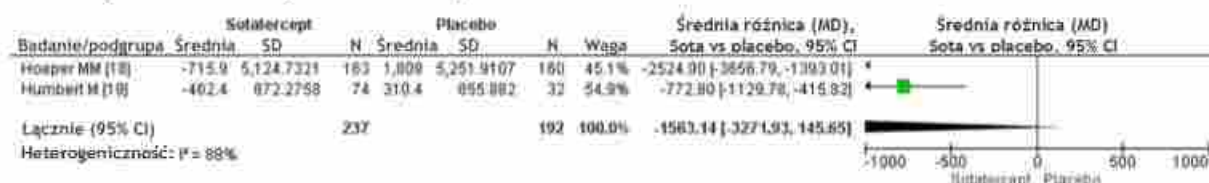
Rys. 8 Zmiana PVR - analiza Uddin 2024.



CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; N – liczba badanych; PVR – opór naczyniowy płuc.

Analiza zbiorcza wykazała brak istotnej statystycznie przewagi sotaterceptu nad placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego w zakresie zmiany poziomu NT-proBNP. Średnia różnica od wartości wyjściowych wyniosła -1563,14 [95% CI = (-3271,93; 145,65); $p = 0,07$]. Wskaźnik Higginsa wskazywał na znaczną heterogeniczność ($I^2 = 88\%$).

Rys. 9 Zmiana poziomu NT-proBNP - analiza Uddin 2024.



CI – przedział ufności; MD – średnia różnica; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B.

Wyniki metaanalizy wykazały, że stosowanie sotaterceptu jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego skutkuje poprawą w zakresie dystansu przebytego w teście 6-minutowego marszu (6MWD), zmiany klasy czynnościowej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zmiany oporu naczyniowego płuc (PVR) i zmiany poziomu N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Dla wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem zmiany poziomu NT-proBNP uzyskano istotność statystyczną.

2.2.4.2 Raporty HTA

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące sotaterceptu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową od II do III wg WHO:

- CADTH 2024
- G-BA 2025
- HAS 2024
- HAS 2025

Do przeglądu włączono również dostarczoną przez Wnioskodawcę pozytywną czeską rekomendację (rekomendacja jest informacją publiczną, ale dostęp do niej przez stronę internetową jest ograniczony):

- SUKL 2025

W każdej z odnalezionych analiz ocenę skuteczności sotaterceptu jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego przeprowadzano w porównaniu z placebo. Zarówno w rekomendacjach CADTH 2024, G-BA 2025, HAS 2024/2025, jak i SUKL 2025 opis skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sotaterceptu w leczeniu PAH został oparty o randomizowane badanie kliniczne fazy 3 STELLAR, opisane szczegółowo w rozdziałach 6.1 oraz 7.1 niniejszej analizy. Dodatkowo w analizach CADTH i SUKL przytoczono w formie skrótowej wyniki badania PULSAR, opisanego szczegółowo w rozdziałach 6.2 oraz 8 i badania SOTERIA opisanego szczegółowo w rozdziale 8.1. Trwające aktualnie, niezaślepienie badanie SOTERIA stanowi kontynuację badania STELLAR oraz wcześniejszych badań dotyczących sotaterceptu i koncentruje się na długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwie i tolerancji sotaterceptu przez okres do 7 lat.

W raporcie CADTH 2024 zaznaczono, że po roku w badaniu SOTERIA pacjenci utrzymywali poprawę w zakresie 6MWD, poziomu NT-proBNP, klasy czynnościowej WHO i wyników dotyczących niskiego ryzyka w skali francuskiej, co było spójne z wynikami badania STELLAR. Zdarzenia pogorszenia klinicznego pozostały na niskim poziomie, przy czym tylko 6,2% uczestników w ramieniu kontynuującym leczenie sotaterceptem doświadczyło takich zdarzeń. Występowanie tych zdarzeń było jeszcze rzadsze w grupie pacjentów początkowo

otrzymujących placebo, którzy zaczęli otrzymywać sotatercept po zakończeniu 24-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu STELLAR.

W badaniu SOTERIA 90,8% uczestników doświadczyło 1 lub więcej AE, przy czym 3,5% przerwało leczenie, a 2,8% zmarło z powodu AE. Poważne AE wystąpiły u 30,3% pacjentów, z kolei spośród zdarzeń teleangiektazji zgłoszonych u 17,4% uczestników, żadnego nie uznano za poważne. Krwawienie z nosa było najczęstszym zdarzeniem krwotocznym (22,1%), przy czym poważne zdarzenia krwotoczne wystąpiły u 5,2% uczestników. Zwiększone stężenie hemoglobiny obserwowano u 14,3% uczestników, przy czym żaden z przypadków nie był poważny, z kolei trombocytopenia wystąpiła u 6,1% pacjentów, przy czym 3 przypadki uznano za poważne i związane z leczeniem.

Szczegółowe wyniki badania SOTERIA przedstawiono w rozdziale 8.1.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

We włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono porównanie sotaterceptu z placebo na tle dotychczas stosowanej terapii podstawowej w populacji pacjentów cierpiących na PAH z klasą czynnościową od II do III wg WHO. Opracowania wtórne pokrywają się pod względem uwzględnionych w analizie badań pierwotnych: STELLAR, PULSAR oraz SOTERIA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego.

Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że sotatercept cechuje się wyższą skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego.

W badaniu Nasrollahizadeh 2023 przeprowadzono metaanalizę z wykorzystaniem dwóch badań porównujących skuteczność sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego – STELLAR i PULSAR. Analiza wykazała istotną statystycznie przewagę sotaterceptu nad placebo w zakresie zmiany oporu naczyniowego płuc oraz zmiany poziomu NT-proBNP od wartości wyjściowych. Dodatkowo wykazano przewagę sotaterceptu nad placebo w zakresie poprawy klasy czynnościowej WHO. Metaanalizę przeprowadzili również autorzy pracy Uddin 2024. Wyniki metaanalizy wykazały, że stosowanie sotaterceptu jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego skutkuje poprawą w zakresie dystansu przebytego w teście 6-minutowego marszu, zmiany klasy czynnościowej według WHO, zmiany oporu naczyniowego płuc i zmiany poziomu N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B. Dla wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem zmiany poziomu NT-proBNP uzyskano istotność statystyczną. W ramach przeglądu systematycznego w badaniu Nabeh 2024 odnaleziono jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego w leczeniu PAH – PULSAR. W badaniu zarejestrowano statystycznie istotną poprawę w zakresie 6MWT w porównaniu z placebo w 24. tygodniu przy zastosowaniu sotaterceptu w dawce 0,7 mg/kg mc. Poprawa została ponownie zaobserwowana w fazie przedłużonej badania w grupie pacjentów, którzy po zakończeniu 24-tygodniowego okresu przyjmowania placebo rozpoczęli terapię sotaterceptem. W ramach przeglądu w badaniu Pitre 2022 również odnaleziono badanie PULSAR. Szczegółowy opis badania przedstawiono w rozdziale 6.2 niniejszej analizy. W opracowaniach Ghanbari Afra 2024 oraz Miranda 2025 poza badaniami STELLAR, PULSAR oraz SOTERIA odnaleziono również badanie SPECTRA, jednak ze

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

względu na jego metodykę (jednoramienne badanie fazy II) badanie to nie zostało włączone do niniejszej analizy.

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 14. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Pierwsze wyszukiwanie wykonano 23 października 2024 r. Ze względu na spodziewane uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące aktualności analiz, dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego 3 kwietnia 2025 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov*,
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 7 kwietnia 2025 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa preparatu sotatercept skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) / MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 08.05.2025 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 18.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICO (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■ i ■). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana tak, aby nie ograniczać wyszukiwania do konkretnego komparatora. Pozwoliło to na przeprowadzenie szerokiego wyszukiwania. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 3 kwietnia 2025 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (patrz Rys. 1, str. 14).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli chorzy cierpiący na tętnicze nadciśnienie płucne z klasą czynnościową od II do III wg WHO ⁵;
- interwencja – Winrevair® (sotatercept), stosowany w skojarzeniu z dotychczasową optymalną terapią podstawową (BGT, terapia dwulekowa lub trójlekowa), dawkowanie zgodnie z ChPL [Winrevair ChPL];
- komparator – kontynuacja dotychczasowej optymalnej terapii podstawowej (BGT, terapia dwulekowa lub trójlekowa);
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu,
 - wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia mierzona odsetkiem pacjentów spełniających wszystkie trzy kryteria w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych:
 - poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu [wzrost o ≥ 30 m],
 - poprawa poziomu NT-proBNP [spadek o $\geq 30\%$] lub utrzymanie bądź osiągnięcie poziomu NT-proBNP < 300 pg na mililitr
 - oraz
 - poprawa klasy czynnościowej WHO lub utrzymanie klasy II,

⁵ Z uwagi na przewidywany brak badań odpowiadających w pełni kryteriom postawionym w PICO w przeglądzie zrezygnowano z ograniczenia wyszukiwania w zakresie niepowodzenia bądź nietolerancji terapii podstawowej. Na etapie wnioskowania odniesiono się do wpływu ewentualnych różnic pomiędzy populacją uwzględnioną we wniosku a pacjentami w badaniach klinicznych.

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

- zmiana oporu naczyniowego płuc,
- zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B,
- poprawa klasy czynnościowej WHO,
- czas do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego,
- niski wynik we francuskiej skali ryzyka zdefiniowany 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, objawów sercowo-płucnych i wpływu na umiejętności poznawcze/stan emocjonalny
- zdarzenie niepożądane.
- metodyka badania:
 - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania obserwacyjne lub opisowe:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
 - do analizy bezpieczeństwa włączono kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji lub badania obserwacyjne;
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badania:
 - poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
 - listy do redakcji,
 - badania jednoramienne,
 - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,

- badania oceniające stosowanie sotaterceptu w dawce i sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;⁶
- brak publikacji pełnotekstowej;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 20.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (■ i ■). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 61.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności.

⁶ W momencie pierwszego przeszukania baz danych dla odnalezionego w rejestrze badań klinicznych badania SOTERIA nie była dostępna publikacja pełnotekstowa, jednak ze względu na dostępność wyników w formie abstraktu, zdecydowano się włączyć wspomniany abstrakt do przeglądu. Obecnie wyniki badania są już dostępne w formie publikacji, a dane przedstawione w niniejszej analizie są zgodne z danymi opublikowanymi.

Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.2 Wyniki przeglądu opracowań pierwotnych dla interwencji

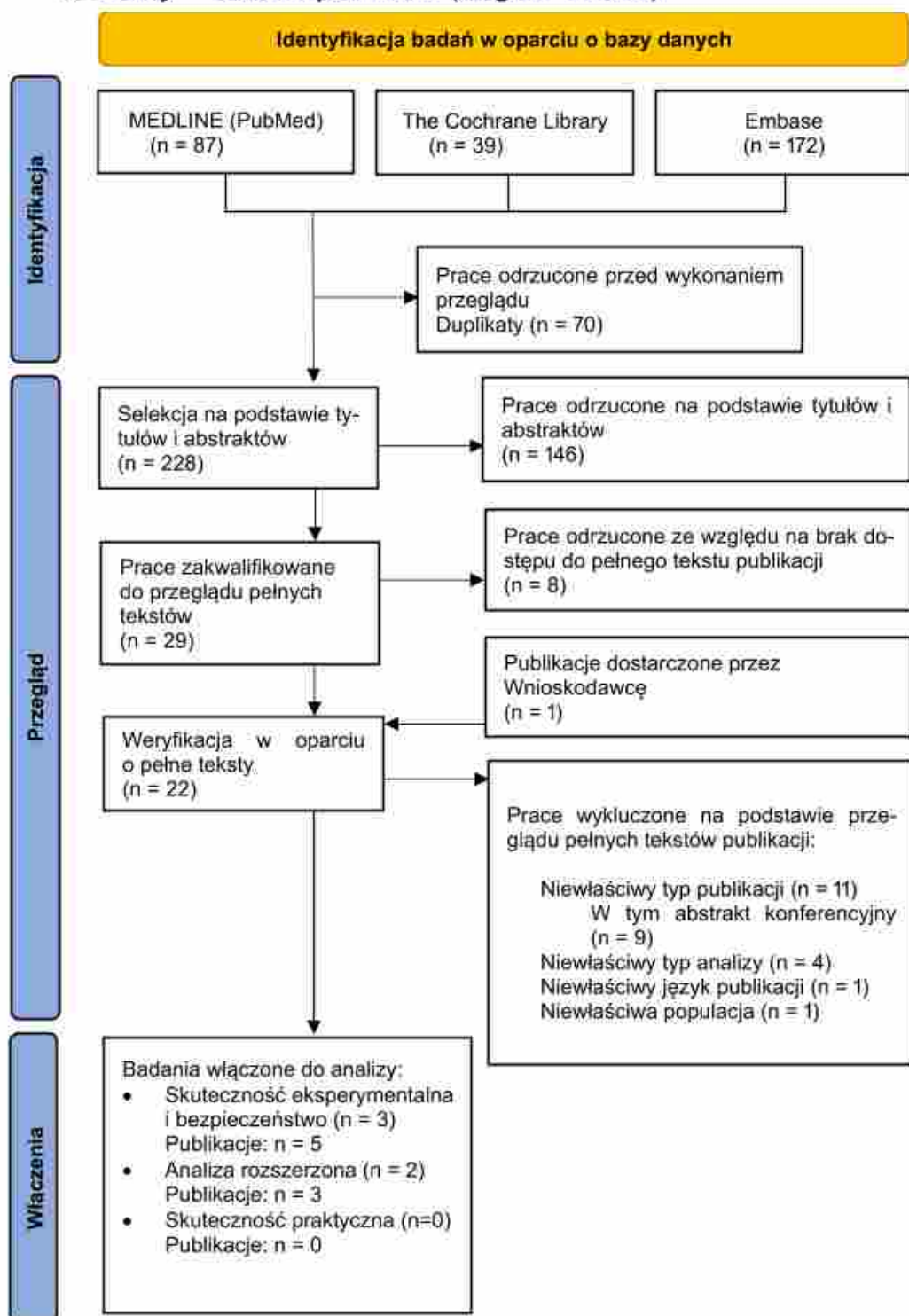
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla sotaterceptu oceniono wstępnie 298 abstraktów. Po wykluczeniu 70 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 22 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (patrz rozdziały 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 17 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie trzy badania w pięciu publikacjach, przy czym jedna z publikacji dotyczyła badania STELLAR (Hoepfer 2023), dwie publikacje dotyczyły badania PULSAR oraz jego fazy przedłużonej (Humbert 2021 i Humbert 2023) i dwie publikacje dotyczyły badania SOTERIA (Preston 2023, Preston 2025). Jedna z włączonych publikacji dla badania SOTERIA miała formę abstraktu, co wynikało z faktu, że podczas pierwszego wyszukiwania nie była jeszcze dostępna pełnotekstowa publikacja dla tego badania. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami.

W trakcie przeglądu odnaleziono również publikację dotyczącą wyników badania ZENITH, obejmującego populację pacjentów z zaawansowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz wysokim ryzykiem zgonu. Ze względu m.in. na wyższy stopień zaawansowania choroby (III i IV klasa czynnościowa WHO) niż w przypadku populacji wnioskowanej, zdecydowano się nie włączać badania ZENITH do analizy głównej, ale przedstawić jego wyniki w ramach analizy dodatkowej. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 15.2 i 16.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań pierwotnych przedstawiono poniżej.

Rys. 10 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 5) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 6). Odnaleziono trzy badania, które zostały włączone do niniejszego przeglądu (STELLAR, PULSAR i SOTERIA) oraz dwanaście badań, które wykluczono ze względu na niewłaściwą populację, nieprawidłowe dawkowanie leku oraz brak dostępnych wyników. Dodatkowo, ze względu na przeniesienie niektórych badań, przeszukano również bazę <http://euclinicaltrials.eu>. (por. Tab. 7).

Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 07.04.2025 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki*	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT03496207	A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	wyniki dostępne	badanie zakończone	PULSAR
2.	NCT04576988	A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (MK-7962-003/A011-11)	wyniki dostępne	badanie zakończone	STELLAR
3.	NCT04796337	A Long-term Follow-up Study of Sotatercept for PAH Treatment (MK-7962-004/A011-12)	brak wyników	rekrutacja uczestników	SOTERIA
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT03738150	A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension	wyniki dostępne	badanie zakończone	SPECTRA
2.	NCT06658522	Right Ventricular Compensation with Sotatercept: a Prospective Single Arm Open Label Phase 4 Study to Evaluate the Effects of Sotatercept on Right Ventricular Function in Pulmonary Arterial Hypertension (RECOMPENSE)	brak wyników	rekrutacja nierozpoczęta	RECOMPENSE
3.	NCT06409026	Sotatercept on Central Cardiopulmonary Performance and Peripheral Oxygen Transport During Exercise in Pulmonary Arterial Hypertension	brak wyników	rekrutacja uczestników	-
4.	NCT05818137	A Study of Sotatercept in Japanese Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Participants (MK-7962-020)	brak wyników	aktywne, nierekrutujące uczestników	MK-7962-020

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki*	Status badania	Nazwa badania
5.	NCT05587712	Study to Evaluate Sotatercept (MK-7962) in Children With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (MK-7962-008)	brak wyników	rekrutacja uczestników	MOON-BEAM
6.	NCT04811092	Study of Sotatercept in Newly Diagnosed Intermediate- and High-Risk PAH Participants (MK-7962-005/A011-13)	brak wyników	aktywne, nierekrutujące uczestników	HYPERION
7.	NCT04896008	A Study of Sotatercept in Participants With PAH WHO FC III or FC IV at High Risk of Mortality (MK-7962-006/ZENITH)	brak wyników	zakończone	ZENITH**
8.	NCT06664801	A Clinical Study of Sotatercept (MK-7962) in People With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (MK-7962-024)	brak wyników	rekrutacja uczestników	LIGHTRAY
9.	NCT06351345	129 Xenon Imaging in Patients Treated With Sotatercept (Sox-PH)	brak wyników	rekrutacja nierozpoczęta	-
10.	NCT04945460	A Study of Sotatercept for the Treatment of Cpc-PH Due to HFpEF (MK-7962-007/A011-16)	brak wyników	aktywne, nierekrutujące uczestników	CADENCE
11.	NCT06814145	Extension Study of Sotatercept in People With Pulmonary Hypertension (MK-7962-023)	brak wyników	rekrutacja nierozpoczęta	HARMONIZE
12.	NCT06751082	Real World Observational Study of Sotatercept for Pulmonary Hypertension	brak wyników	rekrutacja z wybranej grupy pacjentów	-

*Przedstawione w tabeli informacje dotyczą dostępności wyników w danej bazie. W przypadku niektórych badań, jak np. SOTERIA i ZENITH wyniki nie zostały jeszcze udostępnione w obrębie baz danych, ale są dostępne w formie publikacji.

**Ze względu na populację z bardziej zaawansowaną chorobą niż w przypadku populacji wnioskowanej, zdecydowano się nie włączać badania ZENITH do analizy głównej, ale przedstawić jego wyniki w ramach analizy dodatkowej.

Tab. 6. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 07.04.2025 r.

Nr	Numer EutraCT	Tytuł	Wyniki*	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2017-004738-27	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept (ACE-011) Versus Placebo When Added to Standard of	wyniki dostępne	badanie zakończone	PULSAR

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki*	Status badania	Nazwa badania
		Care for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)			
2.	2020-004142-11	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH	wyniki dostępne	badanie zakończone	STELLAR
3.	2020-005061-13	An Open-Label Long-term Follow-up Study to Evaluate the Effects of Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH	Badanie zostało zarejestrowane w bazie danych EudraCT, ale zostało przeniesione na nową platformę CTR UE - CTIS: https://euclinicaltrials.eu/		SOTERIA
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2021-003020-32	Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effects of Sotatercept versus Placebo-Controlled for the Treatment of Combined Postcapillary and Precapillary Pulmonary Hypertension (CpcPH) due to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)	Badanie zostało zarejestrowane w bazie danych EudraCT, ale zostało przeniesione na nową platformę CTR UE - CTIS: https://euclinicaltrials.eu/		CADENCE
2.	2021-000199-12	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients.	Badanie zostało zarejestrowane w bazie danych EudraCT, ale zostało przeniesione na nową platformę CTR UE - CTIS: https://euclinicaltrials.eu/		HYPERION
3.	2021-001498-21	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Maximum Tolerated Background Therapy in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) World Health Organization (WHO) Functional Class (FC) III or FC IV at High Risk of Mortality	Badanie zostało zarejestrowane w bazie danych EudraCT, ale zostało przeniesione na nową platformę CTR UE - CTIS: https://euclinicaltrials.eu/		ZENITH**

*Przedstawione w tabeli informacje dotyczą dostępności wyników w danej bazie. W przypadku niektórych badań, jak np. SOTERIA i ZENITH wyniki nie zostały jeszcze udostępnione w obrębie baz danych, ale są dostępne w formie publikacji.

**Ze względu na populację z bardziej zaawansowaną chorobą niż w przypadku populacji wnioskowanej, zdecydowano się nie włączać badania ZENITH do analizy głównej, ale przedstawić jego wyniki w ramach analizy dodatkowej.

Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *euclinicaltrials.eu* – data ostatniego przeszukania: 07.04.2025 r.

Nr	Numer EUCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2023-509138-21-00	A Long-term Follow-up Study of Sotatercept for PAH Treatment	Brak wyników	Rekrutacja zakończona, badanie w toku	SOTERIA
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2023-509139-16-00	A Phase 3 Study of Sotatercept in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Patients.	Brak wyników	Rekrutacja uczestników	HYPERRION
2.	2023-509141-12-00	A Phase 2 Study of Sotatercept for Combined Postcapillary and Precapillary Pulmonary Hypertension Treatment	Brak wyników	Rekrutacja zakończona, badanie w toku	CADENCE
3.	2023-509140-10-00	A study to evaluate Sotatercept in Participants with PAH WHO FC III or FC IV at High Risk of Mortality	Brak wyników	Zakończone	ZENITH

*Przedstawione w tabeli informacje dotyczą dostępności wyników w danej bazie. W przypadku niektórych badań, jak np. SOTERIA i ZENITH wyniki nie zostały jeszcze udostępnione w obrębie baz danych, ale są dostępne w formie publikacji.

**Ze względu na populację z bardziej zaawansowaną chorobą niż w przypadku populacji wnioskowanej, zdecydowano się nie włączać badania ZENITH do analizy głównej, ale przedstawić jego wyniki w ramach analizy dodatkowej.

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań

Do opracowania włączono ostatecznie dwa badania pełnotekstowe (3 publikacje), które zostały uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jak i w analizie bezpieczeństwa oraz jedno badanie fazy przedłużonej SOTERIA (1 publikacja oraz dane Wnioskodawcy), które zostało przedstawione w rozdziale 8.1.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (patrz Tab. 8). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdziale 21.

Tab. 8. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie / czas zbierania danych	Rodzaj bada- nia*	Testowanie hipotezy (<i>su- periority, non-inferior- ity, equiva- lence</i>)	Liczba ośrodków wykonu- jących bada- nie	Kraj	Szczegóły dotyczące interwencji i komparatora	Populacja	Lista spon- sorów
STELLAR (publikacja Hooper 2023) Styczeń 2021 - Gru- dzień 2022	IIA	<i>superiority</i>	120 ośrodków (21 krajów)	Polska, Stany Zjedno- czone, Australia, Argen- tyna, Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Fran- cja, Niemcy, Izrael, Włochy, Korea Połu- dniowa, Meksyk, Holan- dia, Nowa Zelandia, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania.	Interwencja: sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc. (z pojedynczą dawką początkową 0,3 mg/kg mc.) Komparator: placebo Sotatercept i placebo stanowiły te- rapię dodaną do optymalnej terapii podstawowej i były podawane co 3 tygodnie (terapia podstawowa od- nosi się do terapii skojarzonej skła- dającej się z leków należących do dwóch lub więcej z następujących klas: ERA, PDE5i, rozpuszczalne stymulatory cykazy guanylanowej i/lub analogi prostacykliny lub ago- nisty receptora prostacykliny.)	pacjenci z PAH w II lub III klasie czynnościowej WHO (48,5% II FC- WHO / 51,5% III FC-WHO)	Acceleron Pharma Inc, (spółka całkowicie zależna od Merck & Co.)
PULSAR (publikacja Humbert 2021) Czerwiec 2018 - Ma- rzec 2022	IIA	<i>superiority</i>	43 ośrodki (8 krajów)	Stany Zjednoczone, Au- stralia, Brazylia, Fran- cja, Niemcy, Izrael, Hiszpania, Wielka Bryta- nia.	Interwencja 1: sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc. Interwencja 2: sotatercept w dawce 0,3 mg/kg mc Komparator: placebo Sotatercept i placebo stanowiły te- rapię dodaną do optymalnej terapii	pacjenci z PAH w II lub III klasie czynnościowej WHO	Acceleron Pharma Inc, (spółka całkowicie zależna od Merck & Co.)

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

Badanie / czas zbierania danych	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (superiority, non-inferiority, equivalence)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły dotyczące interwencji i komparatora	Populacja	Lista sponsorów
					podstawowej i były podawane co 3 tygodnie		
SOTERIA (publikacja Preston 2025, abstrakt Preston 2023), data odcięcia w aktualnie dostępnej analizie: 8 listopada 2023	IID	b.d.	189 ośrodków	Polska, 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.	Interwencja: sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc. Uczestnicy, przechodzący z wcześniejszego zaślepionego badania, rozpoczynają przyjmowanie sotaterceptu w dawce 0,3 mg/kg m.c. podczas wizyty 1. Następnie dawka zostaje zwiększona do 0,7 mg/kg m.c. podczas wizyty 2. I zostaje utrzymana do końca badania. Uczestnicy, przechodzący z wcześniejszego badania w trybie niezależnym, kontynuują przyjmowanie sotaterceptu w tej samej dawce, a w przypadku dawki < 0,7 mg/kg m.c., dawka zostaje zwiększona do 0,7 mg/kg m.c. do końca badania. Sotatercept stanowi terapię dodaną do optymalnej terapii podstawowej.	pacjenci z PAH w II lub III klasie czynnościowej WHO	Acceleron Pharma Inc, (spółka całkowicie zależna od Merck & Co.)

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

IIA – Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. *randomised controlled trial*), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. *pragmatic randomized controlled trial*).

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

Badanie / czas zbierania danych	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły dotyczące interwencji i komparatora	Populacja	Lista spon- sorów
---------------------------------------	--------------------	---	---	------	--	-----------	----------------------

IID – Badanie jednoramienne.

b.d. – brak danych; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne.

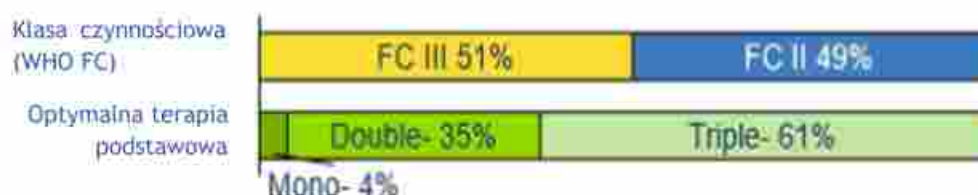
3.2.4 Dodatkowa charakterystyka badania STELLAR

Podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszej analizie stanowiło randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy III STELLAR. Badanie dotyczyło skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego w terapii PAH.

Badanie prowadzone było w 21 ośrodkach w tym także w Polsce, a populacja badania obejmowała pacjentów w klasie czynnościowej II lub III wg WHO, a zatem pokrywała się z populacją wnioskowaną i zgodną z programem lekowym. Dodatkowo należy zauważyć, że tylko 4% pacjentów w badaniu było leczone za pomocą jednolekowego schematu leczenia podstawowego. Pozostałe 96% pacjentów otrzymywało terapię dwulekową bądź trójlekową, co również sprawia, że populacja pacjentów w badaniu STELLAR jest zgodna z populacją w programie lekowym.

Na poniższym schemacie przedstawiono rozłożenie pacjentów w badaniu pod względem klasy czynnościowej WHO oraz przyjmowanego leczenia podstawowego.

Rys. 11 Populacja badania STELLAR z podziałem na klasę czynnościową WHO oraz przyjmowane leczenie podstawowe



Opracowano na podstawie badania STELLAR

Dokładny opis leczenia podstawowego przyjmowanego przez pacjentów w badaniu STELLAR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9 Leki przyjmowane przez pacjentów z PAH w ramach monoterapii, terapii dwulekowej oraz trójlekowej w badaniu STELLAR

Rodzaj przyjmowanej terapii podstawowej	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)
Monoterapia	4 (2,5)	9 (5,5)
PDE5i	1 (0,6)	5 (3,1)
sGC	1 (0,6)	0 (0,0)
ERA	1 (0,6)	2 (1,2)
Prostacyklina ^a	1 (0,6)	2 (1,2)

Rodzaj przyjmowanej terapii podstawowej	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)
Terapia dwulekowa	55 (34,4)	56 (34,4)
ERA++PDE5i	38 (23,8)	36 (22,1)
ERA+sGC	2 (1,3)	6 (3,7)
ERA+ Prostacyklina ^a	5 (3,1)	4 (2,5)
PDE5i+ Prostacyklina ^a	7 (4,4)	9 (5,5)
sGC+ Prostacyklina ^a	3 (1,9)	1 (0,6)
Terapia trójlekowa	101 (63,1)	98 (60,1)
ERA+Prostacyklina ^a +PDE5i	85 (53,1)	79 (48,5)
ERA+ Prostacyklina ^a +sGC	16 (10,0)	19 (11,7)

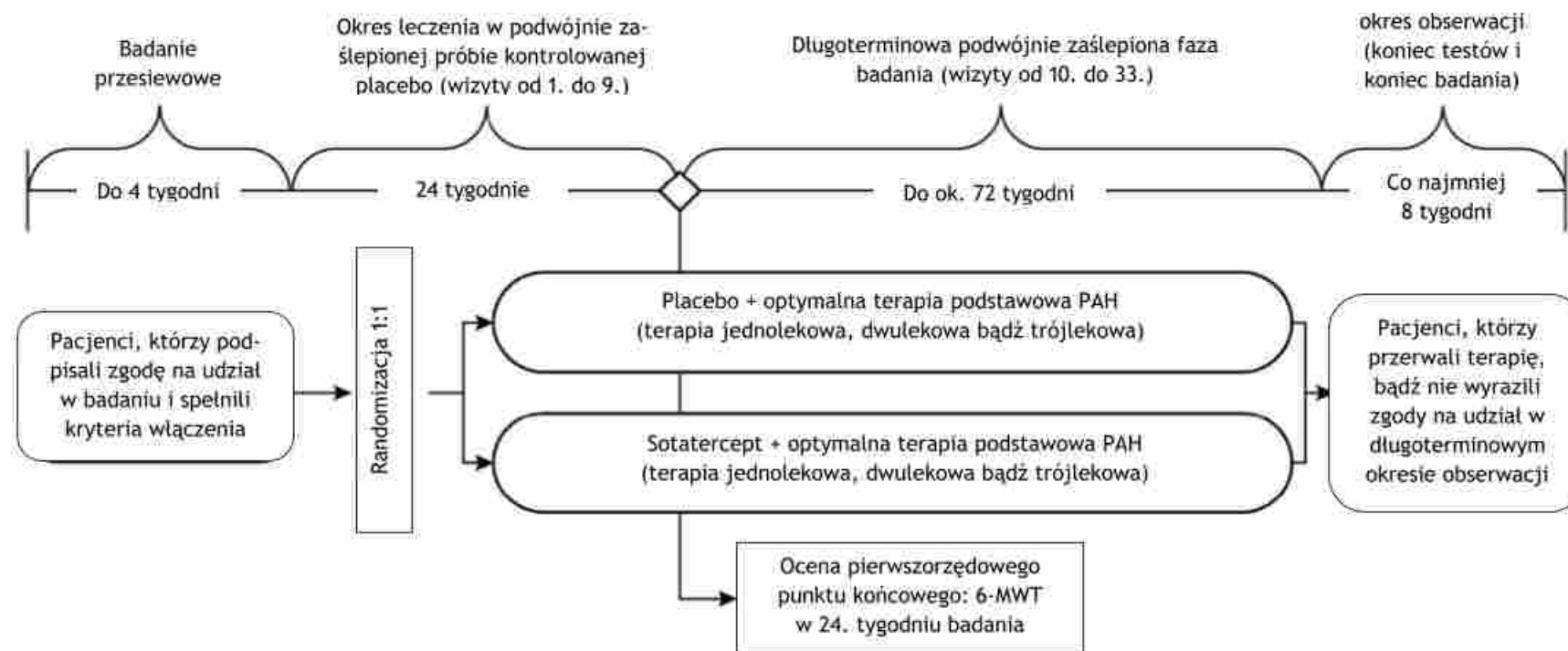
^a Obejmuje epoprostenol podawany dożylnie oraz treprostynil podawany dożylnie lub podskórnio.
ERA - antagoniści receptora endoteliny; PDE5i - inhibitory fosfodiesterazy typu 5; sGCs - rozpuszczalne cykazy guanylanowe

Źródło: Hoeper 2023, Appendix

Pacjenci, którzy podpisali zgodę na udział w badaniu i spełnili kryteria włączenia byli randomizowani i przydzielani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej sotatercept dodany do optymalnego leczenia podstawowego bądź placebo dodane do optymalnego leczenia podstawowego. Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzano po 24 tygodniach badania. Schemat badania STELLAR przedstawiono na Rys. 12.

Uczestnicy kończący fazę podwójnie zaślepioną i kontrolowaną placebo mogli dołączyć do długoterminowego badania obserwacyjnego SOTERIA (NCT04796337). Trwające aktualnie otwarte badanie SOTERIA dostarcza kolejnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego, chociaż bieżące informacje opierają się na analizach wyników zebranych przed zakończeniem badania. Badanie zostało opisane w rozdziale 8.1.

Rys. 12 Schemat badania STELLAR



Źródło: badanie STELLAR

3.2.5 Ocena jakości informacji

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.6.

Do niniejszego przeglądu dotyczącego interwencji włączono dwa wieloośrodkowe badania RCT – STELLAR oraz PULSAR. Ponadto do analizy włączono jedno trwające obecnie nierandomizowane badanie SOTERIA stanowiące fazę przedłużoną wcześniejszych badań oceniających skuteczność sotaterceptu jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego.

Zarówno w badaniu STELLAR jak i w badaniu PULSAR porównywano sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc. z placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego. W badaniu PULSAR oceniano również skuteczność sotaterceptu w dawce 0,3 mg/kg mc., jednak ponieważ wniosek dotyczy sotaterceptu w dawce zgodnej z ChPL (0,7 mg/kg mc.), w niniejszej analizie skupiono się wyłącznie na wynikach dla tej dawki leku.

Oceniono, że badanie STELLAR charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, z kolei badanie PULSAR – wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Badania miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu u pacjentów z PAH w II lub III klasie czynnościowej WHO. W obu badaniach zarówno pierwszorzędowy jak i drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia analizowano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*). Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w schemacie badania (populacja bezpieczeństwa). Wszystkie analizowane populacje ocenianie były przez zaślepioną komisję w laboratorium centralnym.

Do badania STELLAR włączono łącznie 323 pacjentów, z czego 163 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej sotatercept, zaś 160 – w grupie placebo (sotatercept i placebo były podawane co 3 tygodnie, a pacjenci w obu grupach otrzymywali również optymalne leczenie podstawowe). Z kolei do badania PULSAR włączono 101 pacjentów, z czego 32 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej sotatercept w dawce 0,3 mg/kg, 42 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej sotatercept w dawce 0,7 mg/kg, natomiast 32 – w grupie placebo. Ponieważ wniosek dotyczy sotaterceptu w dawce zgodnej z ChPL (0,7 mg/kg mc.), w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla tej dawki leku z pominięciem wyników dla dawki 0,3 mg/kg mc.

Badanie STELLAR było prowadzone w 21 ośrodkach w tym także w Polsce, a populacja badania obejmowała pacjentów w klasie czynnościowej II lub III wg WHO. Ponadto 96% pacjentów w badaniu otrzymywało leczenie podstawowe w postaci terapii dwulekowej bądź trójkulekowej, a zatem populacja w badaniu pokrywała się z populacją wnioskowaną i była zgodna z programem lekowym. Należy podkreślić, że populacje pacjentów w badaniach STELLAR i PULSAR były do siebie zbliżone zarówno pod względem rozkładu pacjentów w II i III klasie czynnościowej WHO, jak i odsetka pacjentów przyjmujących dwulekową i trójkulekową terapię podstawową.

W badaniu SOTERIA oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo sotaterceptu w dawce 0,7 mg/kg mc. jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego. W momencie analizy wyników z datą odcięcia: 8 listopada 2023 r. w badaniu SOTERIA wzięło udział 426 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę sotaterceptu, w tym 143 pacjentów wcześniej leczonych placebo w jednym z badań, 259 pacjentów wcześniej leczonych sotaterceptem i 24 pacjentów biorących udział w badaniu macierzystym, które jest nadal prowadzone w formie zaślepionej.

Populację badania SOTERIA stanowili przede wszystkim pacjenci w II i III klasie czynnościowej wg WHO (odpowiednio 56,8% i 27,7% pacjentów w klasach II i III). Podstawową terapię dwulekową otrzymywało 39,9% pacjentów, natomiast terapię trójkową – 55,9% pacjentów. Oznacza to, że populacja badania SOTERIA była spójna z populacją wnioskowaną i zgodna z populacją w programie lekowym.

3.2.6 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdział 19). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu STELLAR oceniono na niskie, z kolei w badaniu PULSAR – na wysokie (por. Tab. 10).

Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji

Badanie	STELLAR (Hoeper 2023)	PULSAR (Humbert 2021)
Randomizacja	niskie ryzyko błędu systematycznego	niskie ryzyko błędu systematycznego
Ukrycie kodu randomizacji	niskie ryzyko błędu systematycznego	niskie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie ryzyko błędu systematycznego	niskie ryzyko błędu systematycznego
Zaślepienie oceny efektów	niskie ryzyko błędu systematycznego	niskie ryzyko błędu systematycznego
Sposób potraktowania brakujących danych	niskie ryzyko błędu systematycznego	niskie ryzyko błędu systematycznego
Wybiórcze raportowanie	niskie ryzyko błędu systematycznego	wysokie ryzyko błędu systematycznego
Całkowite ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu systematycznego	wysokie ryzyko błędu systematycznego

Jakość badania SOTERIA oceniono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w skali NICE na 7 punktów (por. Tab. 11).

Tab. 11. Ocena jakości badań jednoramiennych dla interwencji wg NICE.

Pytanie	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 badania?	Tak
Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	Tak
ŁĄCZNIE (maks. 8 pkt)	7 pkt

4 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Analiza heterogeniczności dotyczy badań wykorzystanych do przeprowadzenia metaanaliz oraz badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównań pośrednich.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego zróżnicowania efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Z uwagi na odnalezienie metaanaliz Nasrollahizadeh 2023 oraz Uddin 2024 dotyczących obydwu odnalezionych badań RCT, w przebiegu niniejszej analizy nie wykonano analizy heterogeniczności, metaanalizy ani porównań pośrednich. Szczegóły dotyczące odnalezionych metaanaliz opisano w rozdz. 2.2.4.1.1 oraz 2.2.4.1.6.

5 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej.

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *confidence interval*) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero oznacza to, że dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

O ile nie zaznaczono inaczej, dane ciągłe przedstawiano w formie mediany i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*. W przypadku, gdy w badaniu raportowana była jedynie różnica efektu i wartość *p* nie wyznaczano mediany.

Z uwagi na dostępność metaanaliz uwzględniających oba badania włączone do analizy skuteczności eksperymentalnej (STELLAR oraz PULSAR) nie przeprowadzono dodatkowej metaanalizy i porównań pośrednich. Odnalezione metaanalizy zostały opisane w 2.2.4.1.1 oraz 2.2.4.1.6.

Do wykonania analiz użyto arkusza MS Excel.

6 Analiza skuteczności eksperymentalnej

W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla sotaterceptu zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne (STELLAR oraz PULSAR) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa w porównaniu z placebo na tle optymalnej terapii podstawowej. Analizę jednoramiennego badania SOTERIA przedstawiono oddzielnie w rozdziale 8.1.

6.1 Badanie STELLAR

W badaniu STELLAR przeprowadzono porównanie dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowego:
 - Zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej. 6MWT jest sprawdzonym, klinicznie istotnym pomiarem wydolności fizycznej i wydolności funkcjonalnej, która w przypadku PAH jest poważnie ograniczona, co wskazuje na znaczące obciążenie chorobą.
- Drugorzędowych:
 - wieloskładnikowej poprawy stanu zdrowia mierzonej odsetkiem pacjentów spełniających wszystkie trzy kryteria w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych:
 - poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) [wzrost o ≥ 30 m],
 - poprawa poziomu NT-proBNP [spadek o $\geq 30\%$] lub utrzymanie bądź osiągnięcie poziomu NT-proBNP < 300 pg na mililitroraz
 - poprawa klasy czynnościowej WHO lub utrzymanie klasy II,
 - zmiany oporu naczyniowego płuc w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,
 - zmiany poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,
 - 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 moraz

- 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, objawów sercowo-płucnych i wpływu na umiejętności poznawcze/stan emocjonalny w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej

Wyniki dla pierwszorzędowego oraz drugorzędowych punktów końcowych badania STELLAR przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1.1 Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu

Test 6-minutowego marszu jest sprawdzonym, klinicznie istotnym pomiarem wydolności fizycznej i wydolności funkcjonalnej, która w przypadku PAH jest poważnie ograniczona, co wskazuje na znaczące obciążenie chorobą. [Demir 2015] W badaniu STELLAR wyniki w zakresie 6-MWT mierzono jako zmianę od wartości początkowej w 24. tygodniu badania. Wyniki 24-tygodniowej analizy w badaniu STELLAR wykazały, że pacjenci stosujący sotatercept jako terapię dodaną do optymalnego leczenia podstawowego osiągnęli lepsze wyniki w teście 6-minutowego marszu niż pacjenci stosujący placebo jako terapię dodaną do optymalnego leczenia podstawowego. Obserwowana średnia zmiana od wartości początkowej w tygodniu 24. w przebytych dystansie wyniosła 40,1 m [95% CI = (29,9; 50,2)] w grupie sotaterceptu i -1,4 m [95% CI = (-13,2; 10,3)] w grupie placebo. Mediana zmiany od wartości początkowej dla dystansu w 6MWT wyniosła 34,4 m [95% CI = (33,0; 35,5)] w grupie sotaterceptu i 1,0 m [95% CI = (-0,3; 3,5)] w grupie placebo. Przesunięcie lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana wyniosło 40,8 m [95% CI=(27,5; 54,1); $p < 0,001$], na korzyść sotaterceptu. Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

U pacjentów leczonych sotaterceptem uzyskano klinicznie istotną i trwałą poprawę wyniku w teście 6-MWT (40,8 m od wartości początkowej, $p < 0,001$) w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo w ramach terapii dodanej do optymalnej terapii podstawowej.

Warto zauważyć, że około połowa (50,3%) uczestników w grupie sotaterceptu osiągnęła ≥ 33 m poprawy w 6-MWT od wartości początkowej, w porównaniu z mniej niż jedną czwartą (21,4%) uczestników w grupie placebo. Ponad dwukrotnie więcej pacjentów leczonych sotaterceptem osiągnęło minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) dla 6-MWT wynoszącą 33 m w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w ramach terapii podstawowej (wartość $p < 0,001$).

Tab. 12. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT w badaniu STELLAR

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana dystansu w 6-MWT, m (95% CI)	Mediana zmiany dystansu w 6-MWT*, m (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo, m (95% CI), $p \neq$
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)					

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana dystansu w 6-MWT, m (95% CI)	Mediana zmiany dystansu w 6-MWT*, m (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo, m (95% CI), p ‡
Sotatercept	24 tygodnie	163	40,1 (29,9; 50,2)	34,4 (33,0; 35,5)	40,8 (27,5; 54,1), p < 0,001 §
Placebo	24 tygodnie	160	-1,4 (-13,2; 10,3)	1,0 (-0,3; 3,5)	

*Przedstawiono średnią median dla wszystkich uwzględnionych w analizie zestawów danych (z 95% przedziałem ufności), w przypadku uwzględnienia brakujących danych

‡ Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo stanowi medianę wszystkich sparowanych różnic.

§ p < 0,001 w porównaniu sotaterceptu z placebo on top na podstawie stratyfikowanego testu Wilcoxon'a o wyrównanych rangach z czynnikami randomizacji w postaci leczenia podstawowego (monoterapia lub terapia podwójna vs. terapia potrójna) i wyjściowej klasy czynnościowej WHO (II vs. III) jako warstwami.

6-MWT – test 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; m – metry; N – liczba badanych.

Autorzy badania przeprowadzili dodatkową analizę post-hoc w celu uwzględnienia wpływu utraconych danych na otrzymane wyniki. Wyniki analizy post-hoc dotyczące dystansu przebytego w teście 6-minutowego marszu były zgodne z wynikami analizy podstawowej: mediana zmiany od wartości początkowej w tygodniu 24. wynosiła 34,4 m [95% CI = (33,0; 35,5)] w grupie sotaterceptu i 5,4 m [95% CI = (3,0; 7,3)] w grupie placebo (zastosowanych jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego). Przesunięcie lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana dla analizy post-hoc wynosiło 36,8 m [95% CI = (24,1; 49,4), p < 0,001], co przemawia na korzyść sotaterceptu. Wyniki analizy post-hoc przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT - analiza post-hoc

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Mediana zmiany dystansu w 6-MWT*, m (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo, m (95% CI), p ‡
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	163	34,4 (33,0; 35,5)	36,8 (24,1; 49,4), p < 0,001
Placebo	24 tygodnie	160	5,4 (3,0; 7,3)	

*Przedstawiono średnią median dla wszystkich uwzględnionych w analizie zestawów danych (z 95% przedziałem ufności), w przypadku uwzględnienia brakujących danych.

‡ Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo stanowi medianę wszystkich sparowanych różnic.

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

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Mediana zmiany dystansu w 6-MWT*, m (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo, m (95% CI), p ‡
-------	------------------	---------------------	--	--

§ P < 0,001 w porównaniu sotaterceptu z placebo na podstawie stratyfikowanego testu Wilcoxa o wyrównanych rangach z czynnikami randomizacji w postaci leczenia podstawowego (monoterapia lub terapia podwójna vs. terapia potrójna) i wyjściowej klasy czynnościowej WHO (II vs. III) jako warstwami.

6-MWT – test 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; m – metry; N – liczba badanych.

6.1.2 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 ≥ 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
- oraz
- 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).

Wyniki 24-tygodniowej analizy (badanie STELLAR) wykazały, że stosowanie sotaterceptu było powiązane z lepszymi wynikami w zakresie wieloskładnikowej poprawy stanu zdrowia niż stosowanie placebo jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego. Liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa we wszystkich trzech domenach, należących do tego złożonego punktu końcowego w tygodniu 24. wynosiła 63 z 162 (38,9%) w grupie sotaterceptu i 16 z 159 (10,1%) w grupie placebo (P<0,001). Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów, którzy spełnili poszczególne indywidualne kryteria (por. Tab. 14).

Tab. 14. Wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia w badaniu STELLAR

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa n/N (%)	Komparator, liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)						
Złożony punkt końcowy						
Wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia (6MWD, poziom NT-proBNP, i WHO FC)	24 tygodnie	63/162 (38,9%)*	16/159 (10,1%)*	5,69 (3,10; 10,42), p = 0,0000	28,83 (19,98; 37,67), p = 0,0000	3,47 NNT (2,65; 5,00) NNT
Wyniki w poszczególnych domenach						
poprawa klasy czynnościowej WHO lub utrzymanie klasy II	24 tygodnie	115/163 (70,6%)	82/159 (51,6%)	2,25 (1,42; 3,56), p = 0,0005	18,98 (8,52; 29,43), p = 0,0004	5,27 NNT (3,40; 11,73) NNT
poprawa poziomu NT-proBNP lub utrzymanie bądź osiągnięcie poziomu NT-proBNP <300 pg/ml	24 tygodnie	138/162 (85,2%)	64/159 (40,3%)	8,54 (4,99; 14,60), p = 0,0000	44,93 (35,55; 54,32), p = 0,0000	2,23 NNT (1,84; 2,81) NNT
poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu	24 tygodnie	87/163 (53,4%)	35/159 (22,0%)	4,06 (2,50; 6,59), p = 0,0000	31,36 (21,36; 41,37), p = 0,0000	3,19 NNT (2,42; 4,68) NNT

* Dane jednego z pacjentów w grupie zostały utracone ze względu na chorobę koronawirusową (Covid-19). Pacjent ten został wykluczony z analizy.

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.1.3 Zmiana oporu naczyniowego płuc

Wyniki 24-tygodniowej analizy (badanie STELLAR) wykazały, że stosowanie sotaterceptu było powiązane 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)], $p < 0,001$, na korzyść sotaterceptu. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zmiana oporu naczyniowego płuc w badaniu STELLAR

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Zmiana oporu naczyniowego płuc*, $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (95% CI), p ‡
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	163	$-165,1$ (-176,0; -152,0)	$-234,6$ (-288,4; -180,8), $p < 0,001$ §
Placebo	24 tygodnie	160	$32,8$ (26,5; 40,0)	

*Przedstawiono średnią median dla wszystkich uwzględnionych w analizie zestawów danych (z 95% przedziałem ufności), w przypadku uwzględnienia brakujących danych

‡ Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo stanowi medianę wszystkich sparowanych różnic.

§ $P < 0,001$ w porównaniu sotaterceptu z placebo na podstawie stratyfikowanego testu Wilcoxona o wyrównanych rangach z czynnikami randomizacji w postaci leczenia podstawowego (monoterapia lub terapia podwójna vs. terapia potrójna) i wyjściowej klasy czynnościowej WHO (II vs. III) jako warstwami.

CI – przedział ufności; N – liczba badanych.

Autorzy badania przeprowadzili dodatkową analizę post-hoc w celu uwzględnienia wpływu utraconych danych na otrzymane wyniki. Wyniki analizy post-hoc w zakresie zmiany oporu naczyniowego płuc były zgodne z wynikami analizy podstawowej: mediana zmiany od wartości początkowej w tygodniu 24. wynosiła $-165,1 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ [95% CI = (-176,0; -152,0)] w grupie sotaterceptu i $18,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ [95% CI = (8,0; 24,0)] w grupie placebo. Przesunięcie lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna dla analizy post-hoc wynosiło $-210,0 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ [95% CI = (-259,3; -160,8), $P < 0,001$], co przemawia na korzyść sotaterceptu. Wyniki analizy post-hoc przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Zmiana oporu naczyniowego płuc - analiza post-hoc

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Zmiana oporu naczyniowego płuc*, dyn*s*cm ⁻⁵ (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo, m (95% CI), p ‡
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	163	-165,1 (-176,0; -152,0)	-210,0 (-259,3; -160,8), p < 0,001 §
Placebo	24 tygodnie	160	18,2 (8,0; 24,0)	

*Przedstawiono średnią median dla wszystkich uwzględnionych w analizie zestawów danych (z 95% przedziałem ufności), w przypadku uwzględnienia brakujących danych

‡ Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo stanowi medianę wszystkich sparowanych różnic.

§ P < 0,001 w porównaniu sotaterceptu z placebo na podstawie stratyfikowanego testu Wilcoxa o wyrównanych rangach z czynnikami randomizacji w postaci leczenia podstawowego (monoterapia lub terapia podwójna vs. terapia potrójna) i wyjściowej klasy czynnościowej WHO (II vs. III) jako warstwami.

CI – przedział ufności; N – liczba badanych.

Źródło: Hoeper 2023 (Supplementary Appendix)

6.1.4 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. Wyniki 24-tygodniowej analizy (badanie STELLAR) wykazały, że stosowanie sotaterceptu było powiązane 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. Liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa w tygodniu 24. wynosiła 48 z 163 (29,4%) w grupie sotaterceptu i 22 z 159 (13,8%) w grupie placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

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

Tab. 17. Poprawa klasy czynnościowej WHO w badaniu STELLAR

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa n/N (%)	Komparator, liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)						
Poprawa klasy czynnościowej WHO	24 tygodnie	48/163 (29,4%)	22/159 (13,8%)*	2,60 (1,48; 4,56) p = 0,0009	15,61 (6,79; 24,43) p = 0,0005	6,41 NNT (4,09; 14,72) NNT

* Dane jednego z pacjentów w grupie zostały utracone ze względu na chorobę koronawirusową (Covid-19). Pacjent ten został wykluczony z analizy.

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.1.5 Zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B

Wyniki 24-tygodniowej analizy (badanie STELLAR) wykazały, że stosowanie sotaterceptu było powiązane 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 pg/ml [95% CI = (-236,0; -223,0)] w grupie sotaterceptu i 58,6 pg/ml [95% CI = (46,0; 67,0)] w grupie placebo. Przesunięcie lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna wyniosło -441,6 pg/ml [95% CI = (-573,5 to -309,6)], $p < 0,001$ na korzyść sotaterceptu. Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Zmiana poziomu NT-proBNP w badaniu STELLAR

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Zmiana poziomu NT-proBNP*, pg/ml (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, pg/ml (95% CI), p ‡
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	163	-230,3 (-236,0; -223,0)	-441,6 (-573,5; -309,6), $p < 0,001$ §
Placebo	24 tygodnie	160	58,6 (46,0; 67,0)	

*Przedstawiono średnią median dla wszystkich uwzględnionych w analizie zestawów danych (z 95% przedziałem ufności), w przypadku uwzględnienia brakujących danych

‡ Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo stanowi medianę wszystkich sparowanych różnic.

§ $p < 0,001$ w porównaniu sotaterceptu z placebo na podstawie stratyfikowanego testu Wilcoxona o wyrównanych rangach z czynnikami randomizacji w postaci leczenia podstawowego (monoterapia lub terapia podwójna vs. terapia potrójna) i wyjściowej klasy czynnościowej WHO (II vs. III) jako warstwami.

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy natriuretyczny peptyd pro-B

Autorzy badania przeprowadzili dodatkową analizę post-hoc w celu uwzględnienia wpływu utraconych danych na otrzymane wyniki. Wyniki analizy post-hoc w zakresie zmiany poziomu NT-proBNP były zgodne z wynikami analizy podstawowej: mediana zmiany od wartości początkowej w tygodniu 24. wynosiła -230,3 pg/ml [95% CI = (-236,0; -223,0)] w grupie sotaterceptu i 46,4 pg/ml [95% CI = (33,0; 54,0)] w grupie placebo. Przesunięcie lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna dla analizy post-hoc wynosiło -397,6 [95% CI = (-510,7; -284,5)], $P < 0,001$, co przemawia na korzyść sotaterceptu. Wyniki analizy post-hoc przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Zmiana poziomu NT-proBNP - analiza post-hoc

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Zmiana poziomu NT-proBNP*, pg/ml (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo, dyn*s*cm ⁻⁵ (95% CI), p ‡
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	163	-230,3 (-236,0; -223,0)	-397,6 (-510,7; -284,5) p < 0,001 §
Placebo	24 tygodnie	160	46,4 (33,0; 54,0)	

*Przedstawiono średnią median dla wszystkich uwzględnionych w analizie zestawów danych (z 95% przedziałem ufności), w przypadku uwzględnienia brakujących danych

‡ Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo stanowi medianę wszystkich sparowanych różnic.

§ P < 0,001 w porównaniu sotaterceptu z placebo na podstawie stratyfikowanego testu Wilcoxona o wyrównanych rangach z czynnikami randomizacji w postaci leczenia podstawowego (monoterapia lub terapia podwójna vs. terapia potrójna) i wyjściowej klasy czynnościowej WHO (II vs. III) jako warstwami.

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy natriuretyczny peptyd pro-B

Źródło: Hoeper 2023 (Supplementary Appendix)

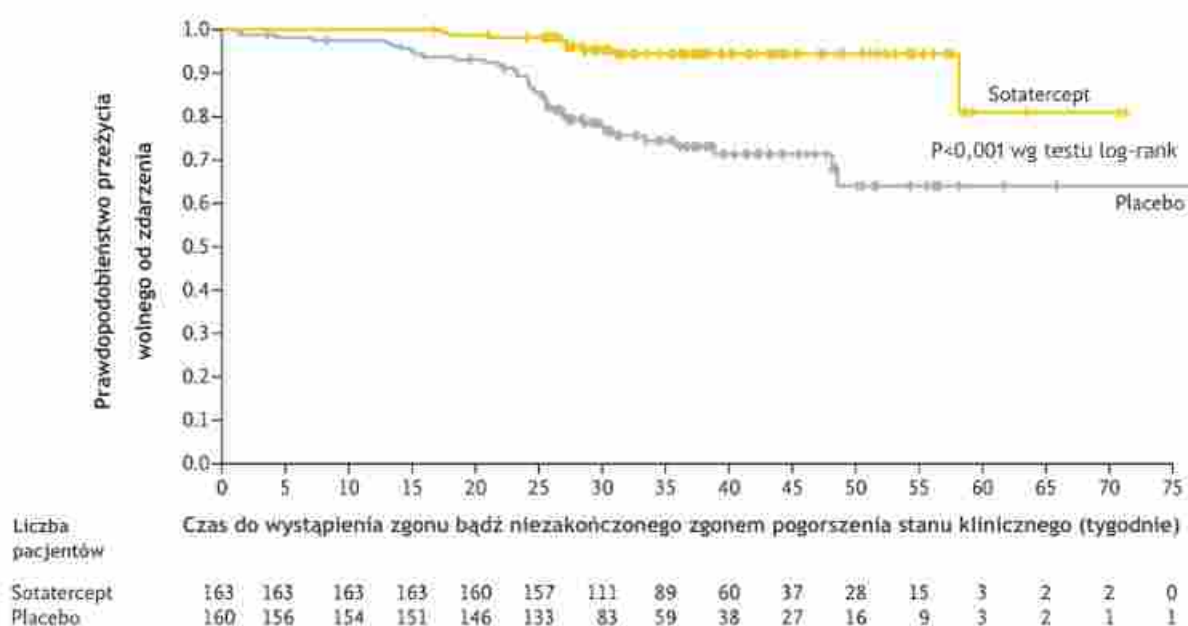
6.1.6 Czas do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego

W badaniu STELLAR oceniano czas do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego, przy czym pogorszenie 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 (≥ 24 godzin).
- 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 ≥ 15% w porównaniu do wartości wyjściowych, potwierdzone dwoma testami wykonanymi w odstępie co najmniej 4 godzin, ale nie dłuższym niż 1 tydzień

Zarejestrowano istotną statystycznie różnicę w rozkładzie czasu do wystąpienia zgonu lub pogorszenia klinicznego niezakończonym zgonem w grupie sotaterceptu i grupie placebo ($p < 0,001$ w teście log-rank) (Rys. 13). Krzywe Kaplana-Meiera wykazały, że oddzielenie nastąpiło wcześniej (około 10. tygodnia) i trwało przez resztę badania. Po medianie 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). Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Rys. 13 Czas do wystąpienia zgonu lub niezakończonym zgonem pogorszenia klinicznego



Źródło: opracowanie własne na podstawie Hoeper 2023.

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

Tab. 20. Zgon lub pogorszenie stanu klinicznego w badaniu STELLAR

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)						
Złożony punkt końcowy						
zgon bądź co najmniej jedno zdarzenie pogorszenia stanu klinicznego	32,7 tygodnia	9/163 (5,5%)	42/160 (26,3%)	0,16 (0,08; 0,35), p = 0,0000	-20,73 (-28,40; -13,06), p = 0,0000	4,82 NNH (3,52; 7,66) NNH
Wyniki dla poszczególnych zdarzeń						
zgon jako pierwsze zdarzenie	32,7 tygodnia	2/163 (1,2%)	6/160 (3,8%)	0,32 (0,06; 1,60), p = 0,1655	-	-
planowany przeszczep płuc lub serca i płuc powiązany z pogorszeniem stanu klinicznego	32,7 tygodnia	1/163 (0,6%)	1/160 (0,6%)	0,98 (0,06; 15,83), p = 0,9895	-	-
Konieczność rozpoczęcia terapii ratunkowej lub zwiększenia dawki prostacykliny	32,7 tygodnia	2/163 (1,2%)	17/160 (10,6%)	0,10 (0,02; 0,46), p = 0,0028	-9,40 (-14,46; -4,33) p = 0,0003	10,64 NNH (6,91; 23,08) NNH
Septostomia przedsionkowa	32,7 tygodnia	0/163 (0,0%)	0/160 (0,0%)	-	-	-
Hospitalizacja z powodu pogorszenia nadciśnienia tętniczego płucnego	32,7 tygodnia	0/163 (0,0%)	7/160 (4,4%)	0,06 (0,00; 1,11), p = 0,0585	-4,38 (-7,74; -1,01), p = 0,0108	22,86 NNH (12,92; 98,81) NNH
Pogorszenie nadciśnienia tętniczego płucnego	32,7 tygodnia	4/163 (2,5%)	15/160 (9,4%)	0,24 (0,08; 0,75), p = 0,0138	-6,92 (-12,02; -1,82), p = 0,0079	14,45 NNH (8,32; 55,01) NNH

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.1.7 Niski wynik we francuskiej skali ryzyka

W badaniu STELLAR 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
oraz
- poziom NT-proBNP <300 pg na mililitr.

Wyniki 24-tygodniowej analizy (badanie STELLAR) wykazały, że stosowanie sotaterceptu było powiązane z lepszymi wynikami w zakresie wyniku we francuskiej skali ryzyka niż stosowanie placebo. Liczba pacjentów, u których zarejestrowano niski wynik we francuskiej skali ryzyka w tygodniu 24. wynosiła 64 ze 162 (39,5%) w grupie sotaterceptu i 29 ze 159 (18,2%) w grupie placebo ($p < 0,001$). Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów, u których na początku badania stwierdzono niskie ryzyko i którzy utrzymali ten status w 24. tygodniu oraz pacjentów, u których na początku badania nie stwierdzono niskiego ryzyka, a u których w 24. tygodniu status ryzyka uległ poprawie do niskiego. Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Niski wynik we francuskiej skali ryzyka w badaniu STELLAR

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)						
Złożony punkt końcowy						
Niski wynik we francuskiej skali ryzyka	24 tygodnie	64/162* (39,5%)	29/159* (18,2%)	2,93 (1,76; 4,88), p = 0,0000	21,27 (11,64; 30,90), p = 0,0000	4,70 NNT (3,24; 8,59) NNT
Podgrupy pacjentów, u których odnotowano wystąpienie punktu końcowego						
Pacjenci, u których na początku badania stwierdzono niskie ryzyko i którzy utrzymali ten status w 24. tygodniu	24 tygodnie	22/162 (13,6%)	18/159 (11,3%)	1,23 (0,63; 2,39), p = 0,5405	-	-
Pacjenci, u których na początku badania nie stwierdzono niskiego ryzyka, a u których w 24. tygodniu status ryzyka uległ poprawie do niskiego	24 tygodnie	42/162 (25,9%)	11/159 (6,9%)	4,71 (2,32; 9,54), p = 0,0000	19,01 (11,19; 26,82), p = 0,0000	5,26 NNT (3,73; 8,94) NNT

* Dane jednego z pacjentów w grupie zostały utracone ze względu na chorobę koronawirusową (Covid-19). Pacjent ten został wykluczony z analizy.

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.1.8 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. Choć istnieje wiele innych narzędzi specyficznych dla danej choroby, PAH-SYMPACT jest jedynym narzędziem w pełni zweryfikowanym zgodnie z wytycznymi FDA z 2009 r. dotyczącymi opracowywania narzędzi do pomiaru wyników zgłaszanych przez pacjentów do stosowania w badaniach klinicznych. Zostało ono opracowane przy użyciu jakościowych metod walidacji treści, w tym wywiadów poznawczych. Analizy właściwości psychometrycznych każdej domeny PAH-SYMPACT wykazały, że kwestionariusz jest narzędziem pozwalającym osiągnąć wiarygodne wyniki dotyczące jakości życia.

W badaniu STELLAR oceniano zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT (ang. Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact) 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. 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 ($P=0,16$). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 22. Zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT w badaniu STELLAR.

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Zmiana wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT* $\pm$ (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo, (95% CI), p $\dagger$
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
domena dotycząca wpływu choroby na stan fizyczny				
Sotatercept	24 tygodnie	163	-0,13 (-0,15; 0,00)	-0,26 (-0,49; -0,04), p <0,05 §
Placebo	24 tygodnie	160	0,01 (0,00; 0,13)	
domena dotycząca objawów sercowo-płucnych				
Sotatercept	24 tygodnie	163	-0,12 (-0,14; -0,08)	-0,13 (-0,26; -0,01), p <0,05 §
Placebo	24 tygodnie	160	-0,01 (-0,03; 0,00)	
domena dotycząca wpływu na umiejętności poznawcze/stan emocjonalny				
Sotatercept	24 tygodnie	163	0,00 (0,00; 0,00)	

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Zmiana wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT*† (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, (95% CI), p ‡
Placebo	24 tygodnie	160	0,00 (0,00; 0,00)	-0,16 (-0,40; 0,08), p = 0,16

*Kwestionariusz Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT) jest specyficznym dla choroby narzędziem do oceny zgłaszanych przez pacjentów wyników. Wyniki dla danej domeny mieszczą się w zakresie od 0 do 4, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

† Przedstawiono średnią median dla wszystkich uwzględnionych w analizie zestawów danych (z 95% przedziałem ufności), w przypadku uwzględnienia brakujących danych

‡ Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo stanowi medianę wszystkich sparowanych różnic.

§ $P < 0,05$ w porównaniu sotaterceptu z placebo na podstawie stratyfikowanego testu Wilcozona o wyrównanych rangach z czynnikami randomizacji w postaci leczenia podstawowego (monoterapia lub terapia podwójna vs. terapia potrójna) i wyjściową klasą czynnościową WHO (II vs. III) jako warstwami.

CI – przedział ufności; N – liczba badanych.

Autorzy badania przeprowadzili dodatkową analizę post-hoc w celu uwzględnienia wpływu utraconych danych na otrzymane wyniki. Wyniki analizy post-hoc były zgodne z wynikami analizy podstawowej w zakresie istotnej statystycznie zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT w domenie dotyczącej wpływu choroby na stan fizyczny. Wyniki dla poszczególnych domen kwestionariusza przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT w badaniu STELLAR - analiza post-hoc

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Zmiana wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT*‡ (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, (95% CI), p ‡
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
domena dotycząca wpływu choroby na stan fizyczny				
Sotatercept	24 tygodnie	163	-0,13 (-0,15; 0,00)	-0,20 (-0,41; 0,01), p < 0,05 §
Placebo	24 tygodnie	160	-0,00 (0,00; 0,00)	
domena dotycząca objawów sercowo-płucnych				
Sotatercept	24 tygodnie	163	-0,12 (-0,14; -0,08)	-0,09 (-0,20; 0,02)
Placebo	24 tygodnie	160	-0,04 (-0,06; -0,01)	
domena dotycząca wpływu na umiejętności poznawcze/stan emocjonalny				
Sotatercept	24 tygodnie	163	0,00 (0,00; 0,00)	0,09 (-0,30; 0,12)
Placebo	24 tygodnie	160	0,00 (0,00; 0,00)	

*Kwestionariusz Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT) jest specyficznym dla choroby narzędziem do oceny zgłaszanych przez pacjentów wyników. Wyniki dla danej domeny mieszczą się w zakresie od 0 do 4, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Zmiana wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT*† (95% CI)	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, (95% CI), p ‡
-------	------------------	---------------------	---	---

† Przedstawiono średnią median dla wszystkich uwzględnionych w analizie zestawów danych (z 95% przedziałem ufności), w przypadku uwzględnienia brakujących danych

‡ Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo stanowi medianę wszystkich sparowanych różnic.

§ $p < 0,05$ w porównaniu sotaterceptu z placebo na podstawie stratyfikowanego testu Wilcoxa o wyrównanych rangach z czynnikami randomizacji w postaci leczenia podstawowego (monoterapia lub terapia podwójna vs. terapia potrójna) i wyjściową klasą czynnościową WHO (II vs. III) jako warstwami.

CI – przedział ufności; N – liczba badanych.

Źródło: Hoeper 2023 (Supplementary Appendix)

6.2 Badanie PULSAR

PULSAR (ClinicalTrials.gov ID: NCT03496207) było wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym fazy II trwającym 24 tygodnie, po którym nastąpiło otwarte rozszerzenie (OLE) trwające 18-24 miesiące. Celem było zbadanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia sotaterceptem w porównaniu z placebo jako terapią uzupełniającą u dorosłych z PAH otrzymujących optymalną terapię podstawową (leki z grupy ERA, PDE5i bądź obu tych grup).

Na początku badania z podwójnie ślepą próbą uczestnicy zostali zrandomizowani do stosunku 3:3:4 do jednego z trzech ramion: 0,3 mg/kg sotaterceptu, 0,7 mg/kg sotaterceptu lub placebo. W każdym z ramion leczenie było dodane do optymalnej terapii podstawowej. W OLE pacjenci pierwotnie przypisani do grupy placebo zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1 do 0,3 mg/kg lub 0,7 mg/kg sotaterceptu. Pacjenci początkowo zrandomizowani do leczenia sotaterceptem pozostali przy tej samej dawce. Ponieważ wniosek dotyczy sotaterceptu w dawce zgodnej z ChPL (0,7 mg/kg mc.), w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla tej dawki leku z pominięciem wyników dla dawki 0,3 mg/kg mc.

W badaniu 2 fazy PULSAR, (ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu on top do terapii podstawowej - ERA, PDE5i lub obu) przeprowadzono porównanie w 24. tygodniu dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowego:
 - zmiany oporu naczyniowego płuc w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej.
- Drugorzędowych:
 - zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,

- zmiany poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,
- zmiany w skurczowym przemieszczeniu płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,
- zmiany klasy czynnościowej WHO w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,
- poprawy stanu klinicznego w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,
- pogorszenia stanu klinicznego w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej,
- zmiany jakości życia w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej (ocenianej za pomocą kwestionariuszy CAMPHOR2 i SF-363),
- oceny bezpieczeństwa i tolerancji na podstawie zdarzeń niepożądanych, klinicznych wartości laboratoryjnych, parametrów życiowych i elektrokardiogramów,
- farmakokinetyka populacji.

W badaniu PULSAR oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sotaterceptu zarówno w dawce 0,7 mg/kg mc. jak i w dawce 0,3 mg/kg mc. Ponieważ dawką docelową zgodną z ChPL sotaterceptu jest 0,7 mg/kg, w niniejszym dokumencie raportowano wyniki wyłącznie dla tej dawki leku (leczenie rozpoczyna się od pojedynczej dawki wynoszącej 0,3 mg/kg mc).

W odnalezionej publikacji dotyczącej badania PULSAR – Humbert 2021, opisano punkty końcowe uznane przez badaczy za szczególnie klinicznie istotne, pomijając opis zdarzeń poprawy stanu klinicznego pacjentów w 24. tygodniu, zmian jakości życia oraz farmakokinetyki leku. Opisane punkty końcowe były spójne z punktami końcowymi badania 3 fazy STELLAR (z wyjątkiem dodatkowo opisanej zmiany w skurczowym przemieszczeniu płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej). Z kolei żaden z punktów końcowych, dla których pominięto opis, nie był oceniany w badaniu STELLAR. Z tego względu w niniejszej analizie zdecydowano się opisać wyłącznie punkty końcowe dla których wyniki zostały zaraportowane w publikacji Humbert 2021.

Należy podkreślić, że badanie PULSAR było spójne z badaniem STELLAR zarówno pod względem ocenianych punktów końcowych jak i wyjściowej charakterystyki populacji. Populacje pacjentów w badaniach STELLAR i PULSAR cechował zbliżony rozkład pacjentów w II i III klasie czynnościowej WHO oraz podobny odsetek pacjentów przyjmujących dwulekową i trójkową terapię podstawową.

6.2.1 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. Efekt utrzymywał się u pacjentów, którzy kontynuowali terapię sotaterceptem w miesiącach 18-24 w fazie przedłużonej badania (rozdział 8.2).

W populacji ITT w 24. tygodniu średnia zmiana najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least squares*) w stosunku do wartości początkowej oporu naczyniowego płucnego wyniosła $-255,9 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ w grupie otrzymującej sotatercept w dawce $0,7 \text{ mg/kg mc.}$, w porównaniu ze zmianą wynoszącą $-16,4 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ w grupie placebo (terapię dodane do optymalnego leczenia podstawowego). Średnia różnica LS między grupą sotaterceptu $0,7 \text{ mg}$ a grupą placebo wyniosła $-239,5 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ [95% CI = $(-329,3; -149,7)$, $p < 0,001$]. Wyniki przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Zmiana oporu naczyniowego płuc w badaniu PULSAR

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana oporu naczyniowego płuc metodą LS, $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (SE)	Średnia różnica LS, $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (95% CI), p
PULSAR, sotatercept $0,7 \text{ mg/kg mc.}$ vs placebo (jako terapię dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	42	$-255,9 (29,6)$	$-239,5 (-329,3; -149,7)$, $p < 0,001$
Placebo	24 tygodnie	32	$-16,4 (35,3)$	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; N – liczba badanych; SE – błąd standardowy.

Przeprowadzono analizy wrażliwości obejmujące wszystkich pacjentów w populacji ITT otrzymujących podwójną/potrójną terapię podstawową (z wyłączeniem pacjentów poddawanych monoterapii) z wykorzystaniem podstawowej wielokrotnej imputacji w celu uwzględnienia wpływu brakujących danych na wyniki. Wyniki analizy wrażliwości były spójne z wynikami analizy podstawowej.

Tab. 25. Zmiana oporu naczyniowego płuc - analiza wrażliwości

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana oporu naczyniowego płuc metodą LS, $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (SE)	Średnia różnica LS, $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (95% CI), p
PULSAR, sotatercept $0,7 \text{ mg/kg mc.}$ vs placebo (jako terapię dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	38	$-259,4 (30,6)$	$-229,1 (-322,2; -136,0)$
Placebo	24 tygodnie	29	$-30,3 (36,8)$	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; N – liczba badanych; SE – błąd standardowy.

6.2.2 Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu

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, co świadczyło o większej korzyści ze stosowania sotaterceptu. Średnia różnica LS między grupą sotaterceptu 0,7 mg/kg mc. a grupą placebo wyniosła 21,4 m [95% CI = (-2,8; 45,7)]. Analizy wrażliwości wykazały podobne wyniki.

Tab. 26. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT w badaniu PULSAR

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana wyniku 6-MWT metodą LS, m (SE)	Średnia różnica LS, m (95% CI), p
PULSAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	42	50,1 (8,2)	21,4 (-2,8; 45,7)
Placebo	24 tygodnie	32	28,7 (9,3)	

6-MWT – test 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; m – metry; N – liczba badanych; SE – błąd standardowy.

Tab. 27. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT - analiza wrażliwości

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana wyniku 6-MWT metodą LS, m (SE)	Średnia różnica LS, m (95% CI), p
PULSAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	38	51,9 (8,2)	30,6 (6,4; 54,8)
Placebo	24 tygodnie	29	21,3 (9,2)	

6-MWT – test 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; m – metry; N – liczba badanych; SE – błąd standardowy.

6.2.3 Zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B

Wyniki 24-tygodniowej analizy (badanie PULSAR) wykazały, że stosowanie sotaterceptu było powiązane z lepszymi wynikami w zakresie zmiany poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B niż stosowanie placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego. W 24. tygodniu średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej wyniosła

-340,6±139,4 pg/ml w grupie sotaterceptu w dawce 0,7 mg/kg mc., w porównaniu ze wzrostem o 310,4±151,3 pg/ml w grupie placebo. 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)]. Wyniki przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Zmiana poziomu NT-proBNP w badaniu PULSAR

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana poziomu NT-proBNP metodą LS, pg/ml (SE)	Średnia różnica LS, pg/ml (95% CI), p
PULSAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	42	-340,6 (139,4)	-651 (-1043,3; -258,7)
Placebo	24 tygodnie	32	310,4 (151,3)	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; N – liczba badanych; NT-proBNP – N-końcowy natriuretyczny peptyd pro-B; SE – błąd standardowy

6.2.4 Przesunięcie skurczowe od płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej

Wyniki 24-tygodniowej analizy (badanie PULSAR) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy zastosowaniem sotaterceptu a stosowaniem placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego w zakresie przesunięcia skurczowego od płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej niż stosowanie placebo. W 24. tygodniu średnia zmiana LS w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,1±0,05 cm w grupie sotaterceptu w dawce 0,7 mg, w porównaniu ze zmianą o 0±0,05 cm w grupie placebo. Średnia różnica LS między grupą sotaterceptu 0,7 mg a grupą placebo wyniosła -0,1 cm [95% CI = (-0,2; 0,08)]. Wyniki przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Przesunięcie skurczowe od płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej w badaniu PULSAR.

Grupa	Horyzont czasowy	Liczebność grupy, N	Średnia zmiana LS, cm (SE)	Średnia różnica LS, cm (95% CI), p
PULSAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)				
Sotatercept	24 tygodnie	42	-0,1 (0,05)	-0,1 (-0,2; 0,08)
Placebo	24 tygodnie	32	0 (0,05)	

CI – przedział ufności; LS – metoda najmniejszych kwadratów; N – liczba badanych; SE – błąd standardowy

6.2.5 Poprawa klasy czynnościowej WHO

Wyniki 24-tygodniowej analizy (badanie PULSAR) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy zastosowaniem sotaterceptu a stosowaniem placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego w zakresie poprawy klasy czynnościowej WHO. Liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa w tygodniu 24. wynosiła 7 z 42 (16,7%) w grupie sotaterceptu i 4 z 32 (12,5%) w grupie placebo. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 30. Poprawa klasy czynnościowej WHO w badaniu PULSAR

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
PULSAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)						
Poprawa klasy czynnościowej WHO	24 tygodnie	7/42 (16,7%)	4/32 (12,5%)	1,40 (0,37; 5,27), p = 0,6187	-	-

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

6.2.6 Pogorszenie stanu klinicznego

Wyniki 24-tygodniowej analizy (badanie PULSAR) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy zastosowaniem sotaterceptu a stosowaniem placebo jako terapii dodanych do optymalnego leczenia podstawowego w zakresie pogorszenia stanu klinicznego. Liczba pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie w tygodniu 24. wynosiła 1 z 42 (2,4%) w grupie sotaterceptu i 2 z 32 (6,3%) w grupie placebo. Wyniki przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Pogorszenie stanu klinicznego w badaniu PULSAR

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
PULSAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)						
Pogorszenie stanu klinicznego	24 tygodnie	1/42 (2,4%)	2/32 (6,3%)	0,37 (0,03; 4,22), p = 0,4204	-	-

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim sotaterceptu z placebo jako terapii dodatkowej u dorosłych pacjentów z PAH, którzy otrzymują optymalną terapię podstawową dla PAH. W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w odnalezionych badaniach RCT - STELLAR oraz PULSAR. Wyniki jednoramiennego badania fazy przedłużonej SOTERIA przedstawiono oddzielnie w rozdziale 8.1.

7.1 Badanie STELLAR

Poniżej przedstawiono wyniki badania STELLAR, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapii dodatkowej u dorosłych z PAH, którzy otrzymują optymalną terapię podstawową dla PAH. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa pochodzą z publikacji pełnotekstowej Hooper 2023 (z datą odcięcia: 26 sierpnia 2022 r.) oraz z niepublikowanej dotąd analizy dostarczonej przez Wnioskodawcę (z datą odcięcia: 6 grudnia 2022 r.).

7.1.1 Wyniki z analizy Hooper 2023

Ze względu na dużą liczbę rozważanych rodzajów zdarzeń niepożądanych w zidentyfikowanym badaniu w niniejszej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie punkty końcowe dotyczące co najmniej 10% badanych do 24. tygodnia analizy (Tab. 32) oraz najczęściej występujących zdarzeń do daty odcięcia (Tab. 33).

Wyniki z badania STELLAR wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa sotaterceptu. Wzrosty poziomu hemoglobiny, znany wcześniej efekt stosowania sotaterceptu, zgłoszono jako zdarzenia niepożądane u 5,5% i 6,1% pacjentów, którzy otrzymali lek badany odpowiednio do 24. tygodnia i do zakończenia badania. Zdarzenia te mogły być kontrolowane poprzez przerwy w podawaniu leku lub zmniejszenie dawki i nie były związane z przerwaniem leczenia. Częstość występowania teleangiektazji, zdarzenia niepożądanego o szczególnym znaczeniu, w ciągu 24 tygodni wynosiła 10,4% u pacjentów, którzy otrzymali sotatercept i 3,1% u pacjentów, którzy otrzymali placebo. Krwawienie z nosa i krwawienie z dziąseł również występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymali sotatercept. Badacze uznali te zdarzenia niepożądane za łagodne.

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,

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

- zawrotów głowy,

u osób stosujących sotatercept niż u osób stosujących placebo (jako terapię dodaną do optymalnego leczenia podstawowego) zarówno dla miar względnych, jak i bezwzględnych.

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

Tab. 32. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu STELLAR w 24. tygodniu analizy

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)						
Zdarzenia niepożądane						
dowolne	24 tygodnie	138/163 (84,7%)	140/160 (87,5%)	0,79 (0,42; 1,49), p = 0,4622	-	-
powiązane ze stosowaniem sotaterceptu bądź placebo	24 tygodnie	67/163 (41,1%)	41/160 (25,6%)	2,03 (1,26; 3,25), p = 0,0034	15,48 (5,34; 25,62), p = 0,0028	6,46 NNT (3,90; 18,73) NNT
prowadzące do przerwania leczenia	24 tygodnie	3/163 (1,8%)	10/160 (6,3%)	0,28 (0,08; 1,04), p = 0,0576	-	-
prowadzące do wycofania pacjenta z badania	24 tygodnie	3/163 (1,8%)	5/160 (3,1%)	0,58 (0,14; 2,47), p = 0,4628	-	-
prowadzące do zgonu	24 tygodnie	0/163 (0,0%)	6/160 (3,8%)	0,07 (0,00; 1,30), p = 0,0749	-	-
ciężkie zdarzenia niepożądane	24 tygodnie	13/163 (8,0%)	21/160 (13,1%)	0,57 (0,28; 1,19), p = 0,1352	-	-
Poważne zdarzenia niepożądane						
dowolne	24 tygodnie	23/163 (14,1%)	36/160 (22,5%)	0,57 (0,32; 1,01), p = 0,0528	-	-
powiązane ze stosowaniem sotaterceptu bądź placebo	24 tygodnie	2/163 (1,2%)	2/160 (1,3%)	0,98 (0,14; 7,05), p = 0,9851	-	-
prowadzące do przerwania leczenia	24 tygodnie	1/163 (0,6%)	8/160 (5,0%)	0,12 (0,01; 0,95), p = 0,0445	-4,39 (-7,97; -0,80), p = 0,0164	22,80 NNH (12,55; 124,54) NNH
prowadzące do wycofania pacjenta z badania	24 tygodnie	1/163 (0,6%)	5/160 (3,1%)	0,19 (0,02; 1,66) p = 0,1332,	-	-

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

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu*					-	-
Zwiększony poziom hemoglobiny: zwiększony hematokryt lub zwiększona liczba czerwonych krwinek	24 tygodnie	9/163 (5,5%)	0/160 (0,0%)	19,74 (1,14; 342,06), p = 0,0404	5,52 (1,84; 9,20), p = 0,0033	18,11 NNT (10,87; 54,22) NNT
Małopłytkowość	24 tygodnie	10/163 (6,1%)	4/160 (2,5%)	2,55 (0,78; 8,30), p = 0,1204	-	-
Zdarzenia związane z krwawieniem	24 tygodnie	35/163 (21,5%)	20/160 (12,5%)	1,91 (1,05; 3,49), p = 0,0338	8,97 (0,85; 17,10), p = 0,0304	11,15 NNT (5,85; 117,88) NNT
Podwyższone ciśnienie krwi	24 tygodnie	6/163 (3,7%)	1/160 (0,6%)	6,08 (0,72; 51,06), p = 0,0966	-	-
Teleangiektazja	24 tygodnie	17/163 (10,4%)	5/160 (3,1%)	3,61 (1,30; 10,03), p = 0,0139	7,30 (1,89; 12,72), p = 0,0082	13,69 NNT (7,86; 52,83) NNT
Zdarzenia niepożądane zgłaszane u ≥10% pacjentów w obu grupach						
Ból głowy	24 tygodnie	33/163 (20,2%)	24/160 (15,0%)	1,44 (0,81; 2,56), p = 0,2178	-	-
Covid-19	24 tygodnie	24/163 (14,7%)	21/160 (13,1%)	1,14 (0,61; 2,15), p = 0,6784	-	-
Nudności	24 tygodnie	16/163 (9,8%)	18/160 (11,3%)	0,86 (0,42; 1,75), p = 0,6748	-	-
Biegunka	24 tygodnie	20/163 (12,3%)	12/160 (7,5%)	1,72 (0,81; 3,66), p = 0,1552	-	-
Zmęczenie	24 tygodnie	17/163 (10,4%)	12/160 (7,5%)	1,44 (0,66; 3,11), p = 0,3591	-	-
Krwawienie z nosa	24 tygodnie	20/163 (12,3%)	3/160 (1,9%)	7,32 (2,13; 25,15), p = 0,0016	10,39 (4,94; 15,85), p = 0,0002	9,62 NNT (6,31; 20,25) NNT

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

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Teleangiektazja	24 tygodnie	17/163 (10,4%)	5/160 (3,1%)	3,61 (1,30; 10,03), p = 0,0139	7,30 (1,89; 12,72), p = 0,0082	13,69 NNT (7,86; 52,83) NNT
Zawroty głowy	24 tygodnie	17/163 (10,4%)	3/160 (1,9%)	6,09 (1,75; 21,22), p = 0,0045	8,55 (3,41; 13,70), p = 0,0011	11,69 NNT (7,30; 29,30) NNT

Tab. 33. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu STELLAR do daty odcięcia (26 sierpnia 2022)

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
STELLAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)						
Zdarzenia niepożądane						
Dowolne zdarzenie	Do daty odcięcia	148/163 (90,8%)	147/160 (91,9%)	0,87 (0,40; 1,90), p = 0,7309	-	-
COVID-19	Do daty odcięcia	40/163 (24,5%)	33/160 (20,6%)	1,25 (0,74; 2,11), p = 0,4008	-	-
Ból głowy	Do daty odcięcia	39/163 (23,9%)	26/160 (16,3%)	1,62 (0,93; 2,82), p = 0,0869	-	-
Mdłości	Do daty odcięcia	22/163 (13,5%)	19/160 (11,9%)	1,16 (0,60; 2,23), p = 0,6617	-	-
Biegunka	Do daty odcięcia	24/163 (14,7%)	16/160 (10,0%)	1,55 (0,79; 3,05), p = 0,2000	-	-
Krwawienie z nosa	Do daty odcięcia	33/163 (20,2%)	3/160 (1,9%)	13,28 (3,98; 44,31), p = 0,0000	18,37 (11,85; 24,89), p = 0,0000	5,44 NNT (4,02; 8,44) NNT
Zmęczenie	Do daty odcięcia	21/163 (12,9%)	15/160 (9,4%)	1,43 (0,71; 2,88), p = 0,3183	-	-

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

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zawroty głowy	Do daty odcięcia	24/163 (14,7%)	7/160 (4,4%)	3,77 (1,58; 9,03), p = 0,0029	10,35 (4,05; 16,64), p = 0,0013	9,66 NNT (6,01; 24,67) NNT
Telangiektazja	Do daty odcięcia	23/163 (14,1%)	6/160 (3,8%)	4,22 (1,67; 10,66) p = 0,0023	10,36 (4,26; 16,46), p = 0,0009	9,65 NNT (6,07; 23,48) NNT

7.1.2 Wyniki z datą odcięcia 06.12.2022

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

7.2 Badanie PULSAR

Poniżej przedstawiono wyniki badania PULSAR, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania sotaterceptu w porównaniu z placebo jako terapią dodatkową u dorosłych pacjentów z PAH, otrzymujących optymalną terapię podstawową dla PAH.

Ze względu na dużą liczbę rozważanych rodzajów zdarzeń niepożądanych w zidentyfikowanym badaniu w niniejszej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie punkty końcowe dotyczące najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

Wyniki z badania PULSAR wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa sotaterceptu. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o szczególnym znaczeniu klinicznym była trombocytopenia, jednak nie była ona powiązana z krwawieniami. Wszystkie zdarzenia niepożądane były odwracalne po opóźnieniu, zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania sotaterceptu lub terapii podstawowej. Obserwowane wzrosty poziomu hemoglobiny były zgodne z erytropoetycznymi efektami sotaterceptu obserwowanymi w poprzednich badaniach klinicznych. Średni poziom hemoglobiny pozostawał podwyższony przez cały okres leczenia w grupie przyjmującej sotatercept, a 3 pacjentów przerwało przyjmowanie sotaterceptu lub placebo zgodnie z protokołem z powodu poziomów hemoglobiny przekraczających wstępnie określony margines bezpieczeństwa 18 g/dl.

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

Tab. 36. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PULSAR w 24. tygodniu analizy

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
PULSAR, sotatercept 0,7 mg/kg mc. vs placebo (jako terapie dodane do optymalnego leczenia podstawowego)						
Zdarzenia niepożądane						
Dowolne zdarzenie niepożądane	24 tygodnie	34/42 (81,0%)	28/32 (87,5%)	0,61 (0,17; 2,23), p = 0,4520	-	-
Zdarzenie niepożądane występujące u ≥10% pacjentów w dowolnej grupie – liczba (%)						
Ból głowy	24 tygodnie	6/42 (14,3%)	5/32 (15,6%)	0,90 (0,25; 3,26), p = 0,8726	-	-
Biegunka	24 tygodnie	6/42 (14,3%)	4/32 (12,5%)	1,17 (0,30; 4,54), p = 0,8240	-	-
Obrzęk obwodowy	24 tygodnie	5/42 (11,9%)	5/32 (15,6%)	0,73 (0,19; 2,77), p = 0,6437	-	-
Zawroty głowy	24 tygodnie	4/42 (9,5%)	3/32 (9,4%)	1,02 (0,21; 4,91), p = 0,9827	-	-
Zmęczenie	24 tygodnie	4/42 (9,5%)	6/32 (18,8%)	0,46 (0,12; 1,78), p = 0,2579	-	-
Hipokaliemia	24 tygodnie	5/42 (11,9%)	4/32 (12,5%)	0,95 (0,23; 3,85), p = 0,9381	-	-
Mdłości	24 tygodnie	5/42 (11,9%)	4/32 (12,5%)	0,95 (0,23; 3,85), p = 0,9381	-	-
Zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu	24 tygodnie	6/42 (14,3%)	0/32 (0,0%)	11,58 (0,63; 213,57), p = 0,0997	-	-
Leukopenia	24 tygodnie	1/42 (2,4%)	0/32 (0,0%)	2,35 (0,09; 59,60), p = 0,6046	-	-
Neutropenia	24 tygodnie	1/42 (2,4%)	0/32 (0,0%)	2,35 (0,09; 59,60), p = 0,6046	-	-
Małopłytkowość	24 tygodnie	5/42 (11,9%)	0/32 (0,0%)	9,53 (0,51; 179,07), p = 0,1319	-	-
Poważne zdarzenie niepożądane	24 tygodnie	10/42 (23,8%)	3/32 (9,4%)	3,02 (0,76; 12,06), p = 0,1176	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	24 tygodnie	3/42 (7,1%)	1/32 (3,1%)	2,38 (0,24; 24,07), p = 0,4613	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania się z badania	24 tygodnie	3/42 (7,1%)	2/32 (6,3%)	1,15 (0,18; 7,35), p = 0,8796	-	-

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

Kryterium	Horyzont czasowy	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	24 tygodnie	1/42 (2,4%)	0/32 (0,0%)	2,35 (0,09; 59,60), p = 0,6046	-	-
Wzrost hemoglobiny zgłoszony jako zdarzenie niepożądane	24 tygodnie	7/42 (16,7%)	0/32 (0,0%)	13,73 (0,75; 250,08), p = 0,0768	-	-
Zmiana parametrów hematologicznych od wartości początkowej do 24. tygodnia	24 tygodnie				-	-
Liczba pacjentów	24 tygodnie	36/42 (85,7%)	30/32 (93,8%)	0,40 (0,08; 2,13), p = 0,2828	-	-

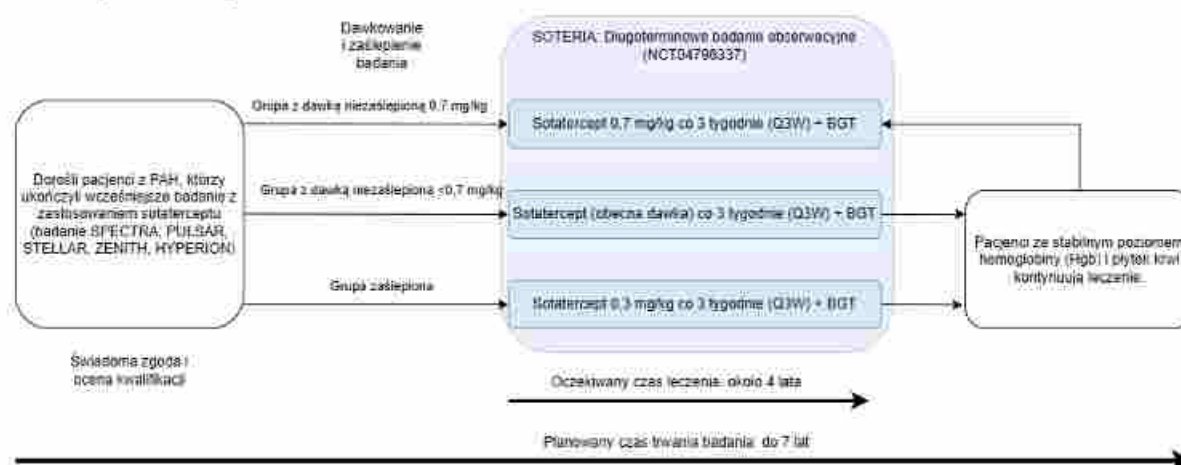
8 Analiza wyników fazy przedłużonej

8.1 Badanie SOTERIA – faza przedłużona wcześniejszych badań, w tym badania STELLAR

SOTERIA (NCT04796337) to trwające aktualnie długoterminowe badanie fazy III typu open-label obejmujące dorosłych z PAH otrzymujących stabilną terapię. Kwalifikującymi się uczestnikami są osoby, które ukończyły badanie z zastosowaniem sotaterceptu (SPECTRA, PULSAR, ZENITH, HYPERION, STELLAR) bez wcześniejszego przerwania leczenia. Głównym celem badania jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji długoterminowej terapii sotaterceptem. Punktami końcowymi podlegającymi ocenie są zdarzenia niepożądane, poziom przeciwciał przeciwlekowych, kliniczne oceny laboratoryjne, parametry życiowe i wyniki 12-odprowadzeniowego EKG. Drugorzędnym celem analizy jest ocena długoterminowej skuteczności stosowania sotaterceptu, mierzonej za pomocą 6MWD, NT-proBNP, WHO FC, PVR, całkowitego przeżycia (OS) i uproszczonej francuskiej skali ryzyka.

Schemat przedstawiający projekt badania SOTERIA przedstawiono na poniższym rysunku.

Rys. 14 Projekt badania SOTERIA



Uczestnicy, którzy wcześniej otrzymywali leczenie sotaterceptem, przechodząc z odślepionego wcześniejszego badania, nadal otrzymywali sotatercept w takiej samej dawce jak we wcześniejszym badaniu. W przypadku gdy dawka wynosiła $<0,7$ mg/kg m.c., dawkę zwiększano do $0,7$ mg/kg m.c. i utrzymywano na tym poziomie do końca badania SOTERIA. Uczestnicy, którzy wcześniej otrzymywali placebo, przechodząc z wcześniejszego badania, rozpoczynali przyjmowanie sotaterceptu od dawki $0,3$ mg/kg m.c. podawanej podczas pierwszej wizyty. Dawka była zwiększana do $0,7$ mg/kg m.c. podczas drugiej wizyty i utrzymywana do końca badania. Sotatercept podawano podskórnie raz na 21 dni. Uczestnicy odbywali co najmniej pięć kolejnych wizyt w ośrodku klinicznym. Uczestnicy ze stabilnym poziomem Hgb (w granicach 2 g/dl powyżej górnej granicy normy właściwej dla danej płci) i stabilnym poziomem płytek krwi (w zakresie normy lub z odchyleniem w granicach 10% poprzednich wartości)

podczas 3 kolejnych wizyt kwalifikowali się do samodzielnego podawania sotaterceptu w domu od 106. dnia badania (± 3 dni).

W momencie analizy wyników (data odcięcia: 8 listopada 2023 r.) w badaniu SOTERIA wzięło udział 426 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę sotaterceptu, w tym 143 pacjentów wcześniej leczonych placebo w jednym z badań, 259 pacjentów wcześniej leczonych sotaterceptem i 24 pacjentów biorących udział w badaniu macierzystym, które jest nadal prowadzone w formie zaślepionej.

Populację badania SOTERIA stanowili przede wszystkim pacjenci w II i III klasie czynnościowej wg WHO (odpowiednio 56,8% i 27,7%) Podstawową terapię dwulekową otrzymywało 39,9% pacjentów, natomiast terapię trójlekową – 55,9% pacjentów. Oznacza to, że populacja badania SOTERIA była spójna z populacją wnioskowaną i zgodna z populacją w programie lekowym. Szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawiono w rozdziale 21.

Bezpieczeństwo

Początkowo dane dotyczące bezpieczeństwa SOTERIA przedstawione w tym podrozdziale były danymi dostępnymi w abstrakcie konferencyjnym [Preston 2023]. Były to wówczas najnowsze i jedyne dostępne dane dotyczące wyników badania, z tego względu zdecydowano się na wykorzystanie ich w niniejszej analizie. Do czasu aktualizacji przeglądu systematycznego (3 kwietnia 2025 r.) ukazała się pełnotekstowa publikacja dotycząca badania SOTERIA [Preston 2025]. Wyniki przedstawione w poniższym rozdziale są zgodne z danymi zawartymi w publikacji.

Mediana czasu trwania ekspozycji na sotatercept wynosiła 652,5 dnia (21; 1972 dni), wliczając w to jakąkolwiek ekspozycję na sotatercept w trakcie wcześniejszego badania.

Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu SOTERIA wyniosła 90,8%. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 30,3% pacjentów, jednak tylko 2,6% pacjentów doświadczyło poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem według badacza, 2,6% – poważnego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia i 2,8% – poważnego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SOTERIA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 37. Ogólne wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SOTERIA

Parametr	Przejsie z placebo do sotaterceptu 0,7 mg/kg, N = 143	Kontynuacja terapii sotaterceptem 0,7 mg/kg, N = 259	Badanie zaślepienie, N = 24	Łącznie, N = 426
SOTERIA				
Mediana (zakres) czasu trwania skumulowanej ekspozycji na sotatercept, dni	389 (21; 725)	798 (297; 1972)	129,5 (21; 399)	652,5 (21; 1972)
Całkowita ekspozycja w pacjentolatach	159,7	751,7	10,9	922,2

Parametr	Przejsie z placebo do sotaterceptu 0,7 mg/kg, N = 143	Kontynuacja terapii sotaterceptem 0,7 mg/kg, N = 259	Badanie zaślepienie, N = 24	Łącznie, N = 426
Zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia, n (%)	131 (91,6)	240 (92,7)	16 (66,7)	387 (90,8)
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	79 (55,2)	126 (48,6)	5 (20,8)	210 (49,3)
Poważne zdarzenie niepożądane, n (%)	41 (28,7)	80 (30,9)	8 (33,3)	129 (30,3)
SAE związane z leczeniem	5 (3,5)	6 (2,3)	0 (0)	11 (2,6)
SAE prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,7)	9 (3,5)	1 (4,2)	11 (2,6)
SAE prowadzące do zgonu	4 (2,8)	6 (2,3)	2 (8,3)	12 (2,8)

Zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia to zdarzenie niepożądane, które rozpoczęło się w momencie lub po pierwszej dawce leczenia i do 8 tygodni po ostatniej dawce leczenia.

Data odcięcia: 08 listopada 2023

Źródło: dane firmy Merck [REDACTED] (obecnie dane opublikowane w badaniu Preston 2025)

Częstość występowania teleangiektazji wynosiła 17,4%. Żadne z zdarzeń teleangiektazji nie zostało uznane za poważne, a tylko jedno zdarzenie doprowadziło do przerwania leczenia. Krwawienie z nosa zgłosiło 22,1% pacjentów. Wystąpiło 8 (1,9%) poważnych krwotoków żołądkowo-jelitowych. Częstość występowania małopłytkowości jako zdarzenia niepożądanego stanowiącego przedmiot szczególnego zainteresowania klinicznego wynosiła 6,1%. Większość tych zdarzeń nie była poważna. Tylko 3 zdarzenia małopłytkowości uznano za poważne; wszystkie zostały uznane przez badacza za związane z leczeniem. Wyniki dotyczące zdarzeń stanowiących przedmiot szczególnego zainteresowania klinicznego przedstawiono w Tab. 17.

Dotychczasowe wyniki badania SOTERIA potwierdzają profil bezpieczeństwa zaobserwowany w badaniu STELLAR. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

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

Tab. 38. Zdarzenia szczególnego zainteresowania klinicznego w badaniu SOTERIA

Parametr		Przejęcie z placebo do sotaterceptu 0,7 mg/kg, N = 143	Kontynuacja terapii sotaterceptem 0,7 mg/kg, N = 259	Badanie zaślepienie, N = 24	Łącznie, N = 426
Zdarzenia związane z krwawieniem		59 (41,3)	89 (34,4)	5 (20,8)	153 (35,9)
Związane z leczeniem		32 (22,4)	38 (14,7)	1 (4,2)	71 (16,7)
Prowadzące do przerwania leczenia		0 (0,0)	2 (0,8)	0(0,0)	2 (0,5)
Krwawienie z nosa (najczęstszy rodzaj krwawienia)		47 (32,9)	45 (17,4)	2 (8,3)	94 (22,1)
Poważne zdarzenia związane z krwawieniem		5 (3,5)	15 (5,8)	2 (8,3)	22 (5,2)
Związane z leczeniem		1 (0,7)	3 (1,2)	0(0,0)	4 (0,9)
Prowadzące do przerwania leczenia		0 (0,0)	2 (0,8)	0(0,0)	2 (0,5)
Poważne zdarzenia krwawienia według preferowanej terminologii					
Krwotok żołądkowo-jelitowy		1 (0,7)	5 (1,9)	2 (8,3)	8 (1,9)
Krwioplucie		1 (0,7)	4 (1,5)	0 (0,0)	5 (1,2)
Obfite krwawienie miesiączkowe		0 (0,0)	2 (0,8)	0(0,0)	2 (0,5)
Zwiększone stężenie hemoglobiny		23 (16,1)	38 (14,7)	0 (0,0)	61 (14,3)
Związane z leczeniem		21 (14,7)	34 (13,1)	0 (0,0)	55 (12,9)
Zwiększony poziom hemoglobiny według preferowanej terminologii	Hemoglobina zwiększona	18 (12,6)	23 (8,9)	0(0,0)	41 (9,6)
	Nadkrwistość	5 (3,5)	14 (5,4)	0(0,0)	19 (4,5)
	Hematokryt zwiększony	2(1,4)	4(1,5)	0 (0,0)	6 (1,4)
Poważne zwiększenie stężenia hemoglobiny		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Małopłytkowość		13 (9,1)	13 (5,0)	0 (0,0)	26 (6,1)
Związana z leczeniem		12 (8,4)	10 (3,9)	0 (0,0)	22 (5,2)

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

Parametr		Przejęcie z placebo do sotaterceptu 0,7 mg/kg, N = 143	Kontynuacja terapii sotaterceptem 0,7 mg/kg, N = 259	Badanie zaślepienie, N = 24	Łącznie, N = 426
Małopłytkowość według preferowanej terminologii	Trombocytopenia	13 (9,1)	10 (3,9)	0(0,0)	23 (5,4)
	Liczba płytek krwi zmniejszona	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (0,7)
Poważna małopłytkowość		2 (1,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,7)
Związana z leczeniem		2(1,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,7)
Poważna małopłytkowość według preferowanej terminologii	Trombocytopenia	2 (1,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,7)
Teleangiektazja (w trakcie lub po przejściu na terapię sotaterceptem)		37 (25,9)	34 (13,1)	3 (12,5)	74 (17,4)
Związana z leczeniem		37 (25,9)	32 (12,4)	2 (8,3)	71 (16,7)
Prowadząca do przerwania leczenia		0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)
Poważna teleangiektazja		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Skuteczność

W momencie analizy w badaniu SOTERIA odnotowano niewielką liczbę pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie pogorszenia stanu klinicznego: u 20 pacjentów (4,7%) wystąpiły 22 zdarzenia pogorszenia stanu klinicznego (8 hospitalizacji związanych z PAH, 6 zgonów, 4 pogorszenia PAH, 2 przypadki planowanego przeszczepu płuc lub serca i płuc powiązane z pogorszeniem stanu klinicznego oraz 2 przypadki rozpoczęcia terapii ratunkowej lub zwiększenia dawki prostacykliny o $\geq 10\%$). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 39. Podsumowanie zdarzeń pogorszenia klinicznego w badaniu SOTERIA

Parametr	Przejęcie z placebo do sotaterceptu 0,7 mg/kg, N = 143	Kontynuacja terapii sotaterceptem 0,7 mg/kg, N = 259	Badanie zaślepienie, N = 24	Łącznie, N = 426
SOTERIA, populacja FAS - data odcięcia 8 listopada 2023 r.				
Uczestnicy z co najmniej jednym zdarzeniem pogorszenia klinicznego, n (%)	4 (2,8%)	14 (5,4%)	2 (8,3%)	20 (4,7%)
Łączna liczba zdarzeń	4	16	2	22
Mediana (zakres) czasu do pierwszego zdarzenia, tygodnie	33,4 (0,1; 36,3)	38,6 (6,7; 88,3)	0,14 (0,1; 0,1)	35,6 (0,1; 88,3)
Pierwsze zdarzenie pogorszenia klinicznego*, n (%)				
Zgon	2 (1,4%)	3 (1,2%)	1 (4,2%)	6 (1,4%)
Planowany przeszczep płuc i/lub serca powiązany z pogorszeniem stanu klinicznego	2 (1,4%)	-	-	2 (0,5%)
Rozpoczęcie terapii ratunkowej lub zwiększenie dawki infuzyjnej PCA o $\geq 10\%$	-	2 (0,8%)	-	2 (0,5%)
Hospitalizacja związana z PAH ($\geq 24h$)	1 (0,7%)	6 (2,3%)	1 (4,2%)	8 (1,9%)
Znaczne pogorszenie PAH†	-	3 (1,2%)	1 (4,2%)	4 (0,9%)

*U żadnego uczestnika badania nie wystąpiła konieczność przeprowadzenia septostomii przedsiolkowej jako oceny pierwszego zdarzenia pogorszenia klinicznego. Uczestnik mógł mieć więcej niż jedną ocenę stanu zdrowia, przy której zarejestrowano pierwsze zdarzenie pogorszenia klinicznego.

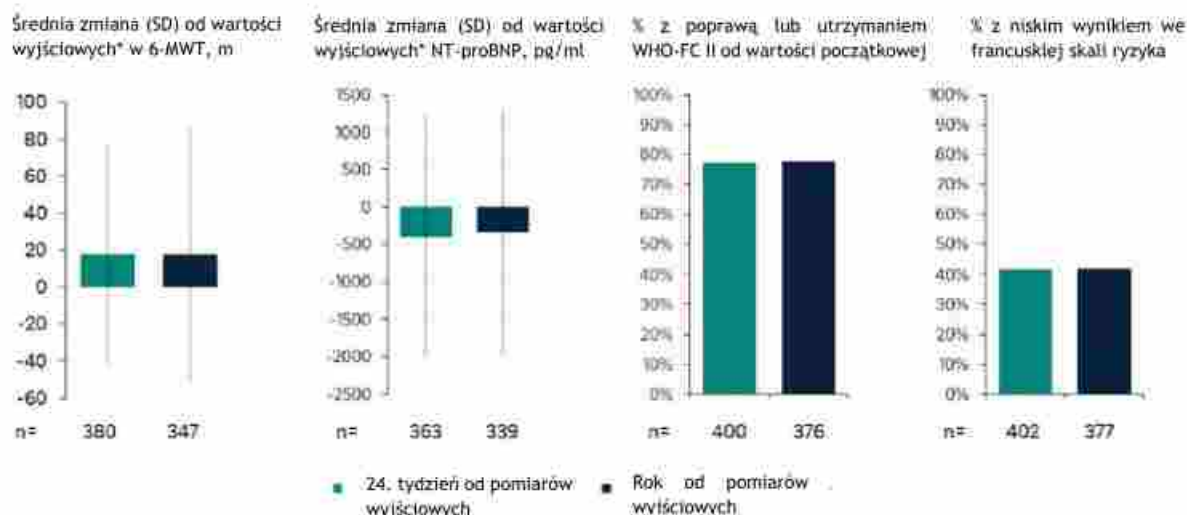
†Zdefiniowane jako zarówno pogorszenie klasy czynnościowej WHO, jak i spadek dystansu przebytego w 6MWD o $\geq 15\%$ (potwierdzone dwoma 6-minutowymi testami chodu w odstępie ≥ 4 godzin, ale ≤ 1 tygodnia), w porównaniu z wartościami wyjściowymi, nawet jeśli te dwa zdarzenia rozpoczęły się w różnym czasie

Źródło: dane Merck w archiwum [REDACTED] (obecnie dane opublikowane w badaniu Preston 2025)

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

Po roku od pomiarów wyjściowych w badaniu SOTERIA, wyniki wskazują na utrzymanie poprawy punktów końcowych skuteczności. Poniższy rysunek przedstawia średnią zmianę w 6MWD, NT-proBNP, WHO-FC II i wyniku we francuskiej skali ryzyka od wartości wyjściowych w 24. tygodniu i po roku w badaniu SOTERIA.

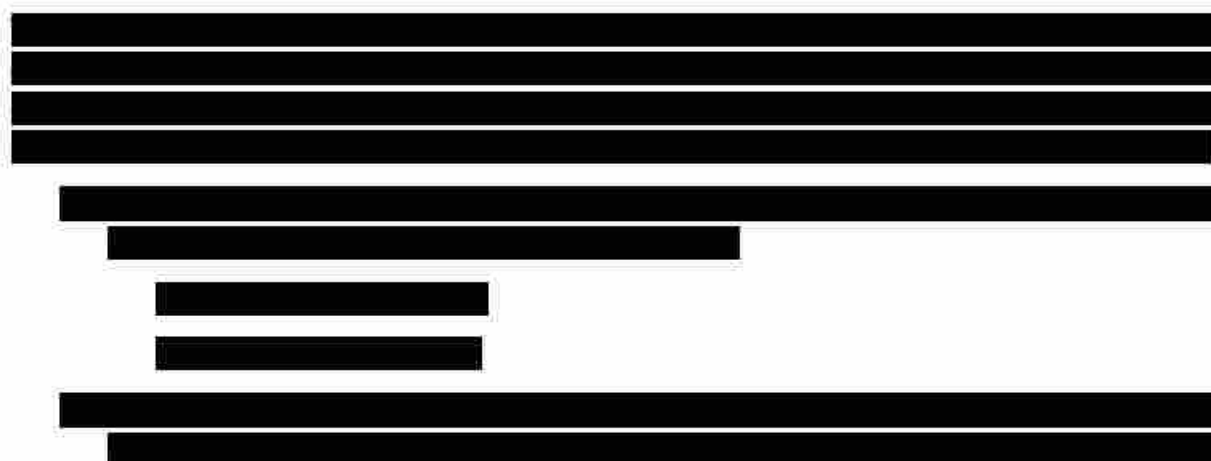
Rys. 15 Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych* w skuteczności klinicznej w 6MWD (A), NT-proBNP (B), WHO-FC II (C) i francuskiej skali ryzyka (D)



*Pomiar wyjściowy to pomiar podczas wizyty 1. lub ostatni pomiar z wcześniejszego badania przed przeniesieniem. Tydzień 24. i 1. rok odpowiadają odpowiednio wizytom 9 i 17. Jeśli brakowało wizyty, użyto wyników z innej wizyty w ciągu 12 tygodni.

Źródło: dane Merck w archiwum [REDACTED] (obecnie dane opublikowane w badaniu Preston 2025)

8.2 Analiza przeżycia całkowitego w oparciu o wyniki badań STELLAR i SOTERIA



[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

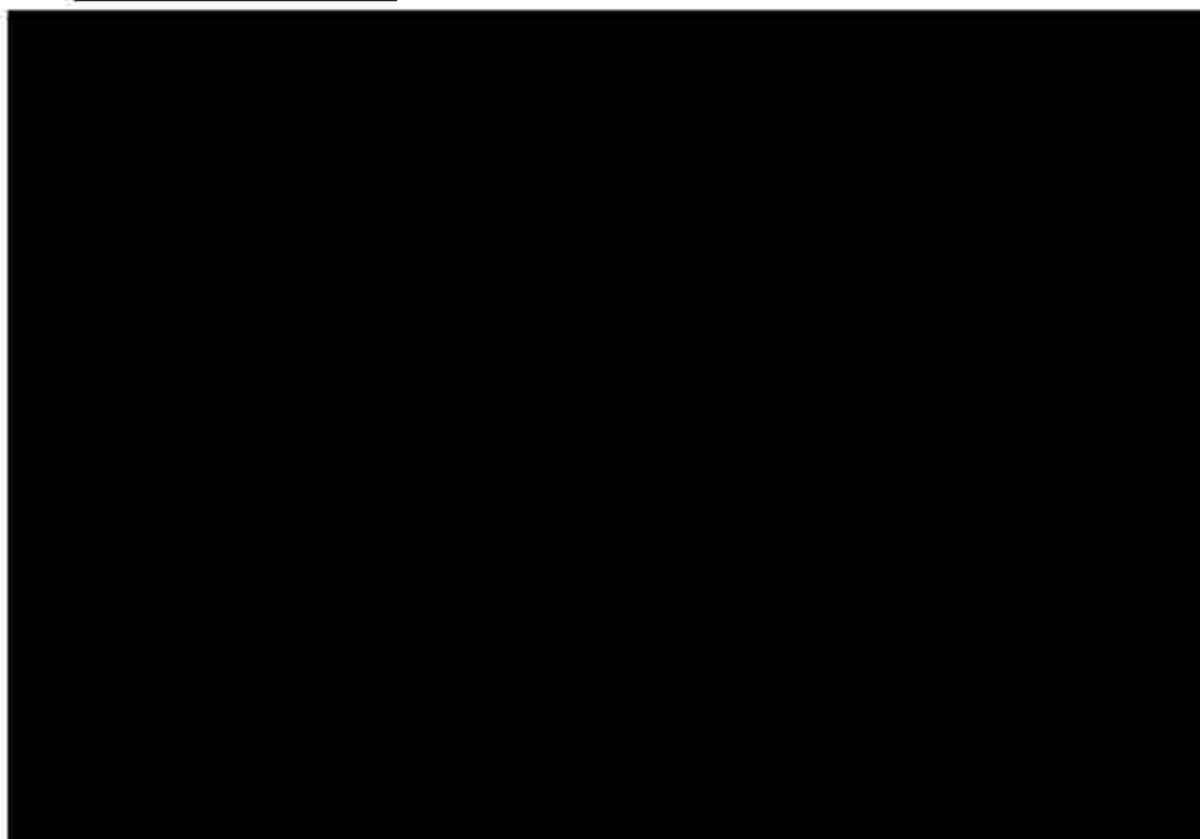
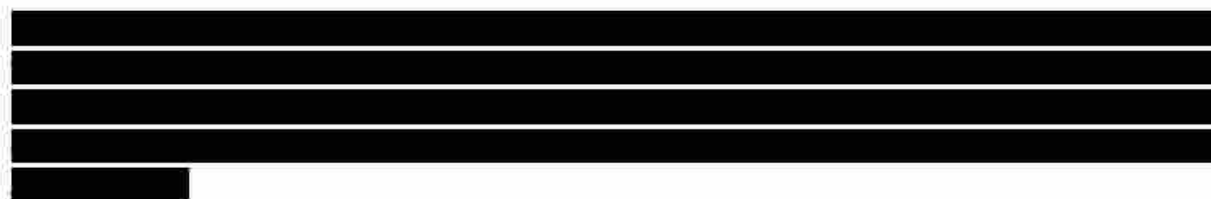
[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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



8.3 Faza przedłużona badania PULSAR

Po zakończeniu 24. tygodniowego okresu badania PULSAR, pacjenci mogli wziąć udział w fazie przedłużonej badania, w której oceniano sotatercept w połączeniu z terapią nadciśnienia płucnego u dorosłych. Uczestnicy pierwotnie przydzieleni losowo do grupy placebo zostali ponownie przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy sotaterceptu w dawce 0,3 mg/kg mc. lub 0,7 mg/kg mc. (grupa skrzyżowana z placebo); pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy sotaterceptu kontynuowali terapię tą samą dawką sotaterceptu (grupa kontynuująca-sotatercept). Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich uczestników, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę sotaterceptu. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana oporu naczyniowego płuc od wartości początkowej do miesiący 18-24. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały dystans w 6-minutowym teście marszu i klasę czynnościową.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oceniano u 104 uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę sotaterceptu w trakcie badania. Najczęściej zgłaszane ($\geq 10\%$) zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE, ang. *Treatment emergent adverse events*) wymieniono w Tab. 44. TEAE zgłoszono u 102 (98,1%) uczestników, a u 72 (69,2%) z nich TEAE uznano za związane z leczeniem. Poważne TEAE zgłoszono u 32 (30,8%) uczestników (Tab. 43). Pięciu (4,8%) uczestników zgłosiło sześć poważnych TEAE, które uznano za związane z badanym lekiem: gorączka, zwiększenie liczby czerwonych krwinek, toczeń rumieniowaty układowy, udar niedokrwienny, wysięk opłucnowy i nadciśnienie płucne.

Żadne poważne TEAE nie doprowadziło do przerwania leczenia lub wycofania z badania. U 10 (9,6%) uczestników wystąpiły TEAE prowadzące do przerwania leczenia lub badania. Zgłoszono trzy (2,9%) zgony, ale żaden z nich nie został uznany przez badaczy za związany z badanym lekiem. Jeden uczestnik przydzielony losowo do sotaterceptu w dawce 0,7 mg/kg mc. zmarł z powodu zatrzymania akcji serca w okresie leczenia kontrolowanego placebo, a dwóch uczestników zmarło w trakcie fazy przedłużonej: jeden w grupie placebo z powodu pogorszenia PAH i jeden w grupie kontynuowanego leczenia sotaterceptem w wyniku ropnia mózgu.

Zdarzenia niepożądane szczególnego znaczenia klinicznego, które obejmowały leukopenię, neutropenię i trombocytopenię, wystąpiły u 18 (17,3%) uczestników. Nie wystąpiło krwawienie związane z trombocytopenią, a żaden uczestnik nie otrzymał transfuzji płytek krwi.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie TEAE w fazie przedłużonej badania PULSAR. Raportowano wyłącznie wyniki dla dawki sotaterceptu zgodnej z wnioskiem.

Tab. 43. Podsumowanie TEAE w fazie przedłużonej badania PULSAR

Kryterium	Przejsie z placebo do sotaterceptu 0,7 mg/kg, n/N (%)	Kontynuacja terapii sotaterceptem 0,7 mg/kg, n/N (%)
PULSAR - faza przedłużona		
Mediana ekspozycji, dni	627	771
TEAE	15 (100,0)	42 (100,0)
TEAE związane z leczeniem	13 (86,7)	29 (69,0)
AESI*	1 (6,7)	7 (16,7)
Poważne TEAE	3 (20,0)	16 (38,1)
Poważne TEAE związane z leczeniem	0 (0,0)	2 (4,8)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	7 (16,7)
TEAE prowadzące do przerwania badania	0 (0,0)	7 (16,7)
TEAE prowadzące do zgonu	0 (0,0)	2 (4,8)

* za zdarzenie niepożądane wymagające szczególnego zainteresowania (AESI, ang. *treatment-emergent adverse event of special interest*) uznaje się jakiekolwiek zdarzenie niepożądane w postaci leukopenii, neutropenii lub trombocytopenii.

Kryterium	Przejsie z placebo do sotaterceptu 0,7 mg/kg, n/N (%)	Kontynuacja terapii sotaterceptem 0,7 mg/kg, n/N (%)
-----------	---	--

AESI – zdarzenie niepożądane wymagające szczególnego zainteresowania (ang. *treatment-emergent adverse event of special interest*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; TEAE – zdarzenie niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *Treatment emergent adverse event*).

Tab. 44. Najczęściej zgłaszane ($\geq 10\%$) zdarzenia niepożądane w fazie przedłużonej badania PULSAR

Kryterium	Przejsie z placebo do sotaterceptu 0,7 mg/kg, n/N (%)	Kontynuacja terapii sotaterceptem 0,7 mg/kg, n/N (%)
PULSAR - faza przedłużona, horyzont czasowy 18-24 miesiące		
Ból głowy	7/15 (46,7)	11/42 (26,2)
Biegunka	4/15 (26,7)	9/42 (21,4)
Obrzęk obwodowy	5/15 (33,3)	8/42 (19,0)
Zapalenie nosogardła	6/15 (40,0)	5/42 (11,9)
Nudności	4/15 (26,7)	8/42 (19,0)
Zawroty głowy	1/15 (6,7)	8/42 (19,0)
Zmęczenie	3/15 (20,0)	7/42 (16,7)
Ból stawów	5/15 (33,3)	5/42 (11,9)
Krwawienie z nosa	3/15 (20,0)	6/42 (14,3)
Ból kończyny	3/15 (20,0)	6/42 (14,3)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1/15 (6,7)	7/42 (16,7)
Ból pleców	3/15 (20,0)	3/42 (7,1)
Wzrost hemoglobiny	5/15 (33,3)	8/42 (19,0)
Ból mięśni	3/15 (20,0)	6/42 (14,3)
Zakażenie układu moczowego	0/15 (0,0)	6/42 (14,3)
Hipokaliemia	0/15 (0,0)	6/42 (14,3)
Wymioty	2/15 (13,3)	5/42 (11,9)
Zapalenie żołądka i jelit	0/15 (0,0)	5/42 (11,9)
Małopłytkowość	1/15 (6,7)	6/42 (14,3)
Niedobór żelaza	1/15 (6,7)	6/42 (14,3)
Gorączka	1/15 (6,7)	6/42 (14,3)
Telangiektazja	3/15 (20,0)	3/42 (7,1)

n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych;.

Skuteczność eksperymentalna

W grupie pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo do grupy leczonej sotaterceptem odnotowano statystycznie istotną poprawę we wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych

punktach końcowych dotyczących skuteczności do miesiący 18-24 w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Średnia $\pm$ odchylenie standardowe PVR spadła z 802 ± 331 do 583 ± 310 dyn·s·cm⁻⁵, średnia $\pm$ odchylenie standardowe 6MWD wzrosła z 409 ± 66 do 480 ± 73 m, a klasa czynnościowa WHO poprawiła się ze średniej $\pm$ odchylenie standardowe $2,4 \pm 0,5$ do $1,9 \pm 0,6$ (wszystkie $p < 0,0001$). Średnia $\pm$ odchylenie standardowe NT-proBNP spadła z 840 ± 1247 do 363 ± 702 pg/ml (nominalne $p = 0,0004$).

W miesiącach 18-24 grupa kontynuująca leczenie sotaterceptem utrzymywała poprawę w pomiarach 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, nadal doświadczali poprawy WHO FC, przy czym ponad 20% pacjentów osiągnęło FC I, a prawie 70% pacjentów osiągnęło lub utrzymało FC II do miesiący 18-24.

Wyniki dotyczące skuteczności eksperymentalnej przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki te dodatkowo potwierdzają, że dodanie sotaterceptu do terapii podstawowej skutkuje uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych, które można utrzymać długoterminowo. Należy mieć na uwadze, że w przypadku skuteczności podano wyniki łącznie dla dawek sotaterceptu 0,3 mg/kg mc. oraz 0,7 mg/kg mc.

Tab. 45. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności w fazie przedłużonej badania 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 p	Wartość wyjściowa	EOP	Miesiące 18-24	Zmiana od wartości wyjściowej do miesiący 18-24 #	Zmiana od EOP do miesiący 18-24	wartość p¶
PULSAR - faza przedłużona											
PVR, dyn·s·cm ⁻⁵ (SD)	802 (331), N=30	774 (355), N=30	583 (310), N=25	-223 (58)+,§ N=30	<0,0001+	784 (372), N=67	564 (268), N=67	538 (199), N=57	-213 (254), N=57	-3 (159), N=57	0,8745
6MWD, m (SD)	409 (66), N=30	439 (85), N=30	480 (73), N=25	61 (13)+,§ N=30	<0,0001+	398 (86), N=67	451 (96), N=67	458 (110), N=62	60 (81), N=62	7 (61), N=62	0,3987
WHO FC, numeryczne (SD)	2,4 (0,5), N=30	2,3 (0,5), N=30	1,9 (0,6), N=28	-0,6 (0,7), N=28	<0,0001	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	0,0001
NT-pro-BNP, pg/ml (SD)	840 (1247), N=30	1059,2 (1334,08), N=30	363 (702), N=28	-506,2 (1190), N=2	0,0004f	777,4 (1051,03), N=66	350 (648), N=67	268 (457), N=64	-470,5 (910,44), N=63	-76 (598), N=64	0,1384

Jeżeli nie wskazano inaczej, wszystkie podane wartości są średnimi. W nawiasach podano wartości SD. Wartość wyjściowa odnosi się do miesiąca 0 (początek badania).

– wszystkie wartości p <0,0001; ¶ – 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

9 Analiza skuteczności praktycznej

Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania sotaterceptu w leczeniu pacjentów z PAH. Wynika to z niedawnej daty rejestracji sotaterceptu.

Na podstawie badań skuteczności eksperymentalnej można uznać, iż w praktyce klinicznej sotatercept jest skuteczny w leczeniu pacjentów z PAH. Jednak wyniki uzyskane w badaniach przeprowadzonych w warunkach realnej praktyki pozwoliłyby wzmocnić wnioskowanie płynące z danych uzyskanych z badań klinicznych oraz sądzić, że wyniki z badań znajdą odzwierciedlenie w praktyce lekarskiej, po wprowadzeniu refundacji leku.

10 Dodatkowe analizy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono dodatkowe analizy, które nie zostały zakwalifikowane do włączenia podczas przeglądu systematycznego, jednak ze względu na ich wiarygodne i interesujące z klinicznego punktu widzenia wyniki zdecydowano się uwzględnić ich opis w niniejszym raporcie. W badaniu McLaughlin 2024a oceniano wpływ opóźnionego dostępu do sotaterceptu na przeżycie, z kolei wyniki badania McLaughlin 2024b dotyczą długoterminowego wpływu sotaterceptu na przeżycie.

10.1 Wpływ opóźnionego dostępu do sotaterceptu na przeżycie

Autorzy badania McLaughlin 2024a oceniali wpływ opóźnionego rozpoczęcia leczenia sotaterceptem jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego na przeżycie i zdarzenia niepożądane u pacjentów z PAH. Krótki opis badania jest dostępny online w formie abstraktu, natomiast pełne wyniki analizy przedstawiono w nieopublikowanym posterze [McLaughlin 2024a].

Analiza z wykorzystaniem długoterminowego modelu symulacyjnego dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym w 30-letnim horyzoncie czasowym wykazała, że natychmiastowe rozpoczęcie leczenia sotaterceptem w połączeniu z optymalną terapią podstawową, w porównaniu z 2-letnim opóźnieniem rozpoczęcia leczenia, wydłuża oczekiwaną długość życia o 4 lata, a jednocześnie zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu nadciśnienia płucnego.



W długoterminowym modelu wykorzystanym w analizie natychmiastowe rozpoczęcie leczenia sotaterceptem pozwoliło uniknąć 210 hospitalizacji z powodu PAH na 1000 pacjentów w porównaniu z opóźnieniem rozpoczęcia leczenia sotaterceptem o 2 lata.



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



10.2 Długoterminowy wpływ sotaterceptu na przeżycie

Autorzy analizy McLaughlin 2024b opierając się na wynikach badania STELLAR, wykorzystali model Markova do zasymulowania stanów zdrowia w populacji, aby ocenić potencjalne długoterminowe efekty stosowania sotaterceptu jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego PAH.

Przeanalizowano badanie STELLAR aby na jego podstawie zaimplementować w modelu dane o rozkładzie pacjentów i prawdopodobieństwie przejścia między poszczególnymi stanami na początku badania oraz w tygodniach 3, 12 i 24. Następnie z rejestru COMPERA⁷ zaczerpnięto kolejne dane, aby ustalić jak w czasie zmienia się stan pacjentów, u których stwierdzono poszczególne profile ryzyka oraz ocenić śmiertelność i prawdopodobieństwo przeszczepu. Opracowano model Markova w celu symulacji przebiegu choroby PAH i porównania długoterminowych wyników zdrowotnych dla terapii sotaterceptem w połączeniu z terapią podsta-

⁷ COMPERA to rejestr nadciśnienia płucnego (PH), który został założony w 2007 roku. Nazwa oznacza Porównawczy, Prospektywny Rejestr Nowo Rozpoczętych Terapii Nadciśnienia Płucnego (ang. „Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension”). W przeciwieństwie do większości innych rejestrów PH, COMPERA obejmuje pacjentów ze wszystkimi postaciami PH, jeśli wskazane jest leczenie farmakologiczne. Rejestr został pierwotnie założony w Niemczech i jest oficjalnym niemieckim rejestrem PH, ale obecnie uczestniczą w nim ośrodki z wielu innych krajów europejskich. [COMPERA 2025]

wową w porównaniu z samą terapią podstawową. W symulacji uwzględniono populację dorosłych pacjentów z objawowym PAH (klasa czynnościowa II lub II według WHO), zgodnie z definicją populacji z zamiarem leczenia (ITT) i ramion leczenia w badaniu STELLAR (sotatercept dodany do terapii podstawowej w porównaniu z samą terapią podstawową).

W modelu przyjęto horyzont dożywności, którego długość oszacowano na 30 lat na podstawie wyników symulacji. Wyniki te wykazały, że większość pacjentów ze średnią wieku wyjściowego 47,6 lat, doświadczyła zgonu w tym przedziale czasowym w obu grupach. Model wykorzystywał cykle o długości 3 tygodni (pierwszy cykl), 9 tygodni (drugi cykl) i 12 tygodni (trzeci i kolejne cykle), zgodnie z harmonogramem wizyt w badaniu STELLAR.

Opracowano model Markowa w celu symulacji przebiegu choroby PAH, obejmujący sześć wzajemnie wykluczających się stanów ryzyka: niskie ryzyko, ryzyko umiarkowanie niskie, ryzyko umiarkowanie wysokie, wysokie ryzyko, przeszczep płuc/serca i płuc oraz zgon. Stany te zdefiniowano zgodnie z udoskonaloną stratyfikacją ryzyka, która została zweryfikowana w wielu rejestrach PAH i jest zalecana w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego (ERS) z 2022 r. dotyczących leczenia PAH ze względu na jej znaczenie dla prognozowania przeżycia.

Na początku symulacji wszyscy pacjenci wchodziłi do modelu poprzez jeden z czterech stanów ryzyka. Następnie kohorta pacjentów była śledzona w modelu i mogła pozostać w swoim obecnym stanie zdrowia, przechodzić między czterema stanami zdrowia lub przechodzić do przeszczepu płuc/serca i płuc lub śmierci podczas każdego cyklu modelu, zgodnie z zestawem prawdopodobieństw przejścia uzyskanych z badania STELLAR. W każdym cyklu modelu grupa pacjentów zajmujących każdy stan zdrowia gromadziła powiązane z danym stanem lata życia (LY) w czasie.

W perspektywie 30-letniego okresu życia przedstawiony model przewidywał łącznie 16,5 roku życia u pacjentów otrzymujących sotatercept dodany do terapii podstawowej w porównaniu z 5,1 roku życia u pacjentów otrzymujących wyłącznie terapię podstawową, co daje dodatkowe 11,5 roku oczekiwanej długości życia na pacjenta. Wyniki analizy w formie tabelarycznej przedstawiono poniżej.

Tab. 46. Wyniki analizy podstawowej w badaniu McLaughlin 2024b

Parametr	Sotatercept + optymalna terapia podstawowa	Wyłącznie optymalna terapia podstawowa	Różnica	Interpretacja
Analiza deterministyczna				
Całkowita liczba LY na pacjenta				
Według stanu zdrowia	16,5	5,1	11,5	Preferowany sotatercept + optymalna terapia podstawowa
Niskie ryzyko	13,3	1,5	11,9	
Umiarkowanie niskie ryzyko	2,7	1,2	1,6	
Umiarkowanie wysokie ryzyko	0,5	0,8	-0,4	
Wysokie ryzyko	0,04	1,6	-1,5	

Parametr	Sotatercept + optymalna terapia podstawowa	Wyłącznie optymalna terapia podstawowa	Różnica	Interpretacja
Przeszczep płuc/serca i płuc	0,01	0,04	-0,03	
Według wlewu prostacykliny	16,5	5,1	11,5	Preferowany sotatercept + optymalna terapia podstawowa
Stosowanie wlewu prostacykliny	1,9	2,0	-0,1	
Brak wlewu prostacykliny	14,7	3,1	11,6	
Odsetek pacjentów z określoną długością przeżycia				
1 rok	96,4%	91,9%	4,5%	Preferowany sotatercept + optymalna terapia podstawowa
3 lata	89,1%	67,2%	21,9%	
5 lat	83,0%	45,9%	37,2%	
7 lat	76,5%	27,1%	49,3%	
10 lat	67,5%	11,0%	56,5%	
15 lat	53,5%	1,8%	51,7%	
20 lat	41,5%	0,3%	41,2%	
25 lat	30,2%	0,1%	30,2%	
30 lat	20,5%	0,0%	20,5%	
Zdarzenia kliniczne na 1000 pacjentów				
Hospitalizacja z powodu PAH	121	804	683**	Preferowany sotatercept + optymalna terapia podstawowa
Przeszczep płuc/serca i płuc	1	6	4**	Preferowany sotatercept + optymalna terapia podstawowa
Analiza probabilistyczna, średnia (95% CrI)				
Całkowita liczba LY, na pacjenta	15,9 (10,3, 18,0)	5,3 (4,3, 6,8)	10,6 (4,9, 13,2)	Preferowany sotatercept + optymalna terapia podstawowa
Całkowita liczba LY bez prostacykliny w infuzji na pacjenta	13,9 (8,9, 16,5)	3,3 (2,2, 4,9)	10,6 (5,2, 13,6)	Preferowany sotatercept + optymalna terapia podstawowa

Wszystkie wyniki zostały zdyskontowane na poziomie 3% rocznie, zgodnie z powszechnie przyjętymi założeniami w modelach zdrowia populacji

**Liczba hospitalizacji i przeszczepów płuc i serca-płuc, których udało się uniknąć, została zaokrąglona w dół do najbliższej liczby całkowitej, aby zachować ostrożność w odniesieniu do korzyści klinicznych sotaterceptu. Zastosowano również korektę półcyklu.

CrI – wiarygodny przedział; LY – rok życia; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne

10.3 Badanie ZENITH

Badanie ZENITH przedstawiono w ramach analizy dodatkowej, ponieważ oceniano w nim skuteczność oraz bezpieczeństwo dodania sotaterceptu do terapii podstawowej u pacjentów których charakteryzował wyższy stopień zaawansowania choroby niż w populacji wnioskowanej (pacjenci w klasie czynnościowej III lub IV wg WHO z wysokim ryzykiem zgonu w ciągu roku, 76% pacjentów otrzymujących trójkową terapię podstawową), a ponadto dla większości punktów końcowych nie raportowano wyników z podziałem na klasy czynnościowe (oddzielnie dla III i IV klasy). Opisane poniżej wyniki badania pochodzą z publikacji Humbert 2025.

Badanie ZENITH było randomizowanym badaniem klinicznym 3 fazy, w którym dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w klasie czynnościowej WHO III lub IV oraz z wysokim ryzykiem zgonu w ciągu roku otrzymywali leczenie podstawowe w maksymalnych tolerowanych dawkach. Aż 76% pacjentów otrzymywało trójkową terapię podstawową, natomiast jedynie 24% - dwulekową terapię podstawową. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup - otrzymującej sotatercept (dawka początkowa 0,3 mg na kilogram m. c., zwiększana do docelowej dawki 0,7 mg na kilogram m. c.) lub placebo, podawane co trzy tygodnie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był:

- o Złożony punkt końcowy obejmujący: czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, przeszczepu płuc lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia PAH trwającej ≥ 24 godziny.

Do drugorzędowych punktów końcowych należały:

- o przeżycie całkowite oraz przeżycie bez konieczności przeszczepu płuc,
- o zgon z dowolnej przyczyny,
- o zmiana wskaźnika REVEAL Lite 2 względem wartości początkowej po 24 tygodniach oraz
- o odsetek pacjentów osiągających niskie lub pośrednie ryzyko (REVEAL Lite 2 ≤ 7) po tym czasie.

Oceniano także zmiany po 24 tygodniach w poziomie NT-proBNP, średnim ciśnieniu w tętnicy płucnej oraz oporze naczyniowym płucnym. Dodatkowo analizowano poprawę klasy czynnościowej WHO po zakończeniu leczenia, a także zmiany w dystansie 6-minutowego marszu, wyrzucie sercowym oraz jakości życia ocenianej na podstawie skali EQ-5D-5L.

Do populacji analizowanej ITT włączono 172 pacjentów, po 86 w grupie sotaterceptu i placebo. Mediana czasu obserwacji wynosiła 10,6 miesiąca (zakres: 0,3-26,1) w grupie sotaterceptu oraz 7,1 miesiąca (zakres: 0,7-24,2) w grupie placebo. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów na początku badania była ogólnie zrównoważona, choć w grupie placebo było więcej kobiet oraz wyższy odsetek pacjentów z indeksem masy ciała wynoszącym

30 lub więcej. Szczegółowe informacje pacjentów dotyczące klasy funkcyjnej oraz rodzaju leczenia podstawowego zostały opisane w Tab. 47

Tab. 47 Skrócony opis charakterystyki pacjentów z badania ZENITH.

Charakterystyka	Sotatercept (n=86)	Placebo (n=86)
Klasa funkcyjna WHO		
III, n(%)	66 (76,7)	62 (72,1)
IV, n(%)	20 (23,3)	24 (27,9)
Leczenie podstawowe		
Terapia infuzyjna prostacyklinami, n(%)	53 (61,6)	49 (57,0)
Terapia podwójna, n(%)	21 (24,4)	27 (31,4)
PDE5i+ERA, n(%)	6 (7,0)	10 (11,6)
Prostacyklina + ERA, n(%)	1 (1,2)	3 (3,5)
Prostacyklina + PDE5i, n(%)	6 (7,0)	12 (14,0)
sGC + ERA, n(%)	5 (5,8)	2 (2,3)
sGC + Prostacyklina, n(%)	3 (3,5)	2 (2,3)
Terapia potrójna, n(%)	65 (75,6)	59 (68,6)
Prostacyklina + PDE5i + ERA, n(%)	49 (57,0)	45 (52,3)
sGC + prostacyklina + ERA, n(%)	16 (18,6)	14 (16,3)

ERA - antagonisty receptora endoteliny; PDE5i - inhibitory fosfodiesterazy typu 5; sGCs - rozpuszczalne cykazy guanylanowe

Niemal wszystkie punkty końcowe oceniane były dla populacji całkowitej - a więc łącznie dla pacjentów w klasie funkcyjnej WHO III oraz IV. Wyjątek stanowił punkt końcowy dotyczący pierwszego zdarzenia chorobowości-śmiertelności. Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów w FC-WHO II oraz III, niemniej zdecydowano się na przedstawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Podstawowym pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący wystąpienie zgonu z dowolnej przyczyny, przeszczep płuc lub hospitalizację z powodu pogorszenia nadciśnienia tętniczego płucnego trwającą co najmniej 24 godziny, (w zależności od tego które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze). Zgodnie z wynikami analizy 15 pacjentów (17,4%) w grupie sotaterceptu oraz 47 pacjentów (54,7%) w grupie placebo doświadczyło co najmniej jednego z tych zdarzeń. Składowe wyniki dla głównego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 48).

Do ustalonej daty odcięcia danych u 7 pacjentów (8,1%) w grupie sotaterceptu i 13 pacjentów (15,1%) w grupie placebo wystąpił zgon, a współczynnik ryzyka wynosił 0,42 (95% CI = 0,17; 1,07). Jeden pacjent (1,2%) w grupie sotaterceptu i 6 pacjentów (7,0%) w grupie placebo przeszło przeszczep płuc. Współczynnik ryzyka dla przeżycia bez przeszczepu wynosił 0,34 (95% CI = 0,15; 0,78). Pozostałe wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 49.

Badanie kliniczne ZENITH zakończono przedwcześnie, na etapie analizy okresowej, ze względu na jednoznacznie wykazaną skuteczność sotaterceptu. Wykazanie skuteczności terapii sotaterceptem miało istotne konsekwencje, ponieważ doprowadziło do utraty tak zwanej równowagi klinicznej, czyli sytuacji, w której nie ma pewności, która ze stosowanych metod leczenia jest lepsza – co uczyniło dalsze podawanie placebo nieetycznym. Ponadto, wcześniejsze zakończenie badania ograniczyło liczbę zgromadzonych zdarzeń klinicznych, co w konsekwencji zmniejszyło moc statystyczną potrzebną do pełnej oceny drugorzędowych punktów końcowych, takich jak przeżycie całkowite i przeżycie bez przeszczepu płuc. Niemniej jednak, zaobserwowano korzystne zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w wielu kluczowych wskaźnikach, takich jak wynik w skali ryzyka REVEAL Lite 2, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, opór naczyniowy płuc, klasa czynnościowa WHO, dystans w 6-minutowym teście marszu oraz poziom NT-proBNP. Co ciekawe, skala poprawy niektórych z tych zmiennych wydawała się nawet większa niż ta zaobserwowana we wcześniejszym badaniu STELLAR.

Wspomniany efekt można przypisać większemu zaawansowaniu choroby u pacjentów uczestniczących w badaniu ZENITH oraz naturalnemu pogorszeniu stanu zdrowia w grupie otrzymującej placebo. Zgodnie z wynikami wcześniejszych badań fazy 2 i 3 dla sotaterceptu, obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej prowadziło do zmniejszenia oporu naczyniowego płuc, natomiast pojemność minutowa serca zasadniczo nie uległa zmianie po leczeniu sotaterceptem.

Wyniki badania wskazywały, że u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali leczenie sotaterceptem oraz maksymalne tolerowane dawki terapii podstawowej, skutkowało istotnie niższym ryzykiem złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep płuc lub hospitalizację z powodu pogorszenia nadciśnienia tętniczego płucnego w porównaniu z placebo.

Sotatercept wykazał skuteczność jako terapia dodana do terapii podstawowej, i doprowadził do poprawy wyników pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali już intensywne leczenie podstawowe. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami klinicznymi.

Tab. 48 Składowe głównego punktu końcowego.*

Zmienna	Sotatercept (N = 86)	Placebo (N = 86)	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Liczba (%) z ≥ 1 zdarzeniem	15 (17,4)	47 (54,7)	0,24 (0,13 do 0,43)†
Składowe głównego punktu końcowego – liczba (%) ‡			
Śmierć z dowolnej przyczyny§	7 (8,1)	13 (15,1)	—
Przeszczepienie płuc	1 (1,2)	6 (7,0)	—
Hospitalizacja ≥ 24 godziny z powodu po- gorszenia nadciśnienia płucnego	8 (9,3)	43 (50,0)	—
*Analiza została przeprowadzona w populacji zamiarów leczenia (intention-to-treat).			

† $P < 0,001$. Analiza głównego punktu końcowego obejmowała wystąpienie pierwszego zdarzenia do daty cięcia danych (26 lipca 2024). Wszystkie zgony przed datą cięcia zostały uwzględnione, niezależnie od tego, czy wystąpiły przed, czy po udziale pacjenta w badaniu ZENITH, z wyjątkiem zgonów po przeszczepieniu płuc lub po przejściu do badania SOTERIA.

‡ Każda składowa punktu końcowego jest przedstawiona jako samodzielny punkt końcowy. Pacjent może być uwzględniony w więcej niż jednej składowej, jeśli zaobserwowano wiele zdarzeń spełniających definicję głównego punktu końcowego.

§ Śmierć z jakiegokolwiek przyczyny obejmuje wszystkie zgony, które miały miejsce do daty cięcia, z wyjątkiem tych, które wystąpiły po przeszczepieniu płuc lub po przejściu do badania SOTERIA.

Tab. 49 Punkty końcowe oceniane w badaniu ZENITH - wyniki dla populacji łącznej w klasie funkcyjnej WHO III oraz IV.

Punkt końcowy	Sotatercept (N=86)	Placebo (N=86)
Pierwszorzędowe		
Zgon z dowolnej przyczyny, przeszczep płuc lub hospitalizacja ≥ 24 godz. z powodu zaostrzenia PAH	—	—
Różnica ryzyka	0,24 (0,13; 0,43) $\pm$	
Drugorzędowe		
Przeżycie całkowite, oceniane w analizie czasu do zdarzenia		
Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]	0,42 (0,17; 1,07) [¶]	—
Przeżycie bez przeszczepu, oceniane w analizie czasu do zdarzenia		
Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]	0,34 (0,15; 0,78)	—
Zgon z dowolnej przyczyny		
Pacjenci, u których wystąpił zgon – nr/całkowita liczba (%)	7/86 (8,1)	13/86 (15,1)
Różnica w punktach procentowych między grupami (95% CI)	-7,3 (-17,7; 2,4)	—
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali ryzyka REVEAL Lite 2		
Mediana szacowanej zmiany (zakres) w stosunku do wartości wyjściowej w tyg. 24	-3,0 (-3; -2)	0,0 (0,0; 0,0)
Szacowana zmiana mediany Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo (95% CI) ^{**††}	-3,1 (-4,3; -1,9)	—
Pacjenci z niskim lub pośrednim wynikiem w skali ryzyka REVEAL Lite 2 (≤ 7) w tyg. 24 – nr/całkowita liczba (%) ^{††}	34/69 (49,3)	11/72 (15,3)
Różnica w punktach procentowych między grupami (95% CI)	33,1 (18,4; 47,0)	—
NT-proBNP – pg/ml		
Mediana szacowanej zmiany (zakres) w stosunku do wartości wyjściowej w tyg. 24	-1233,0 (-1233; -1233)	255,4 (211; 263)
Szacowana zmiana mediany Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo (95% CI) ^{**††}	-2339,1 (-3378,7; -1299,4)	—

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

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej – mm Hg		
Mediana szacowanej zmiany (zakres) w stosunku do wartości wyjściowej w tyg. 24II	-13,6 (-14; -13)	5,5 (5; 6)
Szacowana zmiana mediany Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo (95% CI)**††	-21,2 (-27,8; -14,6)	–
Opór naczyniowy płucny – dyn·sek·cm ⁻⁵		
Mediana szacowanej zmiany (zakres) w stosunku do wartości wyjściowej w tyg. 24II	-156,6 (-160; -152)	46,6 (36; 104)
Szacowana zmiana mediany Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo (95% CI)**††	-339,6 (-511,1; -168,1)	–
Klasa czynnościowa WHO		
Pacjenci z poprawą – nr/całkowita liczba (%)§§	48/86 (55,8)	24/86 (27,9)
Różnica w punktach procentowych między grupami (95% CI)	27,4 (12,9; 41,0)	–
Dystans 6-minutowego marszu – m		
Mediana szacowanej zmiany (zakres) w stosunku do wartości wyjściowej w tyg. 24II	45,4 (45,0; 46,0)	-5,4 (-9,5; -1,0)
Szacowana zmiana mediany Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo (95% CI)**††	63,0 (23,2; 102,7)	–
Pojemność minutowa serca – litry/min		
Mediana szacowanej zmiany (zakres) w stosunku do wartości wyjściowej w tyg. 24II	-0,1 (-0,1; -0,1)	-0,4 (-0,4; -0,4)
Szacowana zmiana mediany Hodgesa-Lehmana w stosunku do placebo (95% CI)**††	0,5 (-0,2; 1,2)	–
Wynik indeksu EQ-5D-5L¶¶		
Mediana szacowanej zmiany (zakres) w stosunku do wartości wyjściowej w tyg. 24III	0,060 (-1,020; 0,512)	0,007 (-0,358; 0,740)
*Z wyjątkiem gdzie zaznaczono inaczej, wszystkie analizy przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia. Do uzupełnienia brakujących danych zastosowano metody wielokrotnej imputacji określone w planie analizy statystycznej. Przedziały ufności nie zostały skorygowane o wielokrotne porównania i nie należy ich interpretować jako ostatecznych dowodów efektu leczenia. Dla wszystkich analiz zmian w stosunku do wartości wyjściowej, wartość wyjściową zdefiniowano jako ostatni pomiar uzyskany przed pierwszą dawką sotaterceptu lub placebo. †Współczynnik ryzyka (sotatercept vs. placebo) wyprowadzono z modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z grupą badaną jako zmienną objaśniającą i stratyfikacją według następujących czynników randomizacji: wynik w skali ryzyka REVEAL Lite 2 (9 lub 10 vs. ≥11) oraz podtyp tętniczego nadciśnienia płucnego (związany z chorobą tkanki łącznej vs. niezwiązany z chorobą tkanki łącznej) z zastosowaniem metody Efrona do obsługi remisów. Dane pacjentów, którzy zostali nieprawidłowo stratyfikowani w momencie randomizacji, analizowano zgodnie z grupą, do której mieli zostać losowo przydzieleni we wszystkich analizach. Analiza opierała się na pierwszym zdarzeniu, które wystąpiło u każdego pacjenta przed datą		

odcięcia danych (26 lipca 2024 r.). Uwzględniono wszystkie zgony, które nastąpiły przed datą odcięcia, niezależnie od tego, czy wystąpiły w trakcie, czy po zakończeniu udziału w badaniu ZENITH, z wyjątkiem zgonów, które nastąpiły po przeszczepie płuc lub po przejściu do badania SOTERIA.

†P < 0,001 (jednostronne) dla porównania grup w analizie pośredniej na podstawie testu log-rank, stratyfikowanego według następujących czynników randomizacji: wynik w skali ryzyka REVEAL Lite 2 (9 lub 10 vs. ≥11) oraz podtyp tętniczego nadciśnienia płucnego (związany z chorobą tkanki łącznej vs. niezwiązany z chorobą tkanki łącznej).

§Zastosowano metodę bramkowania w celu kontroli wskaźnika błędu pierwszego rodzaju dla drugorzędowych punktów końcowych. Drugorzędowe punkty końcowe testowano w z góry określonej kolejności sekwencyjnej, przy czym każdy kolejny punkt końcowy miał być testowany tylko wtedy, gdy poprzedni punkt końcowy wykazał przewagę statystyczną; zastosowano jednostronny poziom alfa 0,0021 lub równoważnie dwustronny poziom alfa 0,0042. Dla drugorzędowych punktów końcowych skuteczności, które nie kwalifikowały się do testowania statystycznego, podano nieskorygowane 95% przedziały ufności. Tych 95% przedziałów ufności nie należy interpretować jako ostatecznych dowodów efektu w przypadku braku testowania statystycznego.

¶Wartość P nie spełniła statystycznego kryterium przewagi sotaterceptu nad placebo.

||Przedstawiono średnią median z imputowanych zbiorów danych (z 95% przedziałem ufności), jeśli brakujące dane zostały zaimputowane.

**Szacowana zmiana mediany Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo jest medianą wszystkich sparowanych różnic.

††Łącznie 17 pacjentów w grupie sotaterceptu i 14 pacjentów w grupie placebo zostało wykluczonych z analizy, ponieważ mieli wynik w skali ryzyka REVEAL Lite 2 ≤7 na początku badania lub zostali zrandomizowani mniej niż 24 tygodnie przed datą odcięcia danych.

‡Do porównań międzygrupowych związanych z tygodniem 24. włączono tylko pacjentów, którzy zostali zrandomizowani więcej niż 24 tygodnie przed datą odcięcia danych.

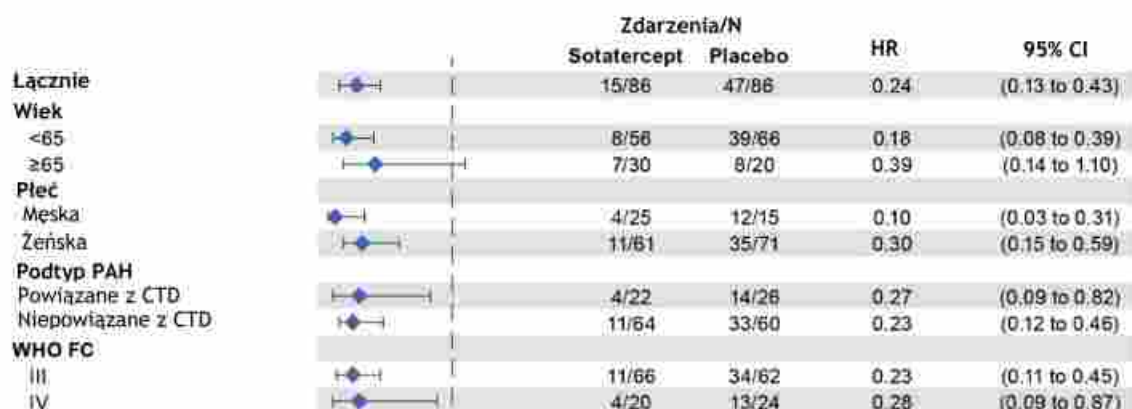
§§Ten punkt końcowy oceniano na koniec podwójnie ślepego badania kontrolowanego placebo. W analizie wykorzystano ostatni pomiar uzyskany przed zakończeniem udziału pacjenta w badaniu lub przed datą odcięcia danych, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

¶¶Wynik indeksu kwestionariusza EuroQol 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) to całkowity wynik pięciu wymiarów związanej ze zdrowiem jakości życia, ważony zgodnie z preferencjami specyficznymi dla danego kraju lub regionu; wyniki wahają się od mniej niż 0 do 1, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem.

|||Przedstawiono wartości obserwowanej mediany zmiany w stosunku do wartości wyjściowej. Brakujące dane nie zostały zaimputowane.

W zakresie punktu końcowego dotyczącego czasu do pierwszego zdarzenia chorobowości-śmiertelności, analizowano wyniki z podziałem na klasy czynnościowe WHO. W III klasie czynnościowej, w grupie sotaterceptu odnotowano 11 zdarzeń wśród 66 pacjentów, podczas gdy w grupie placebo wystąpiły 34 zdarzenia spośród 62 pacjentów. Współczynnik ryzyka wyniósł 0,23 (95% CI = 0,11; 0,45), co wskazuje na korzyść w grupie sotaterceptu w porównaniu do placebo.

Rys. 24 Punkt końcowy - czas do pierwszego zdarzenia chorobowości-śmiertelności z podziałem na klasy funkcyjne.



CI – przedział ufności; CTD – choroby układowe tkanki łącznej (ang. connective tissue disease); N – liczba badanych; HR – iloraz ryzyka.

Źródło: Humbert 2025

Średni czas trwania obserwacji był dłuższy w grupie sotaterceptu niż w grupie placebo (10,6 miesiąca vs. 7,1 miesiąca). Zdarzenia niepożądane odnotowano u 98,8% pacjentów w grupie sotaterceptu oraz u 96,5% pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z sotaterceptem lub placebo występowały częściej w grupie sotaterceptu niż w grupie placebo (w 65,1% vs. 32,6% pacjentów). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 53,5% pacjentów w grupie sotaterceptu i u 64,0% pacjentów w grupie placebo. W grupie otrzymującej sotatercept żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, wystąpiły u 5 pacjentów (5,8%) w grupie sotaterceptu i u 12 pacjentów (14,0%) w grupie placebo.

Tab. 50 Zdarzenia niepożądane pacjentów z badania ZENITH

Zdarzenie niepożądane	Sotatercept (N = 86), n(%)	Placebo (N = 86), n(%)	Ocena Punktowa (95% CI) punkty procentowe
Dowolne zdarzenie niepożądane	85 (98,8)	83 (96,5)	2,3 (-3,2; 8,8)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania stosowania sotaterceptu lub placebo	0	4 (4,7)	-4,7 (-11,4; -0,3)
Zdarzenie niepożądane powiązane z sotaterceptem lub placebo†	56 (65,1)	28 (32,6)	32,6 (17,8; 45,9)

Zdarzenie niepożądane	Sotatercept (N = 86), n(%)	Placebo (N = 86), n(%)	Ocena Punktowa (95% CI) punkty procentowe
Zdarzenie niepożądane powiązane z sotaterceptem lub placebo prowadzące do przerwania stosowania sotaterceptu lub placebo†	0	1 (1,2)	-1,2 (-6,3; 3,2)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu‡	5 (5,8)	12 (14,0)	-8,1 (-17,8; 0,9)
Zdarzenie niepożądane powiązane z sotaterceptem lub placebo prowadzące do zgonu‡	0	0	0,0 (-4,3; 4,3)
Poważne zdarzenie niepożądane¶	46 (53,5)	55 (64,0)	-10,5 (-24,8; 4,3)
Poważne zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania stosowania sotaterceptu lub placebo¶	0	4 (4,7)	-4,7 (-11,4; -0,3)
Poważne zdarzenie niepożądane powiązane z sotaterceptem lub placebo†¶	3 (3,5)	2 (2,3)	1,2 (-5,0; 7,8)
Poważne zdarzenie niepożądane powiązane z sotaterceptem lub placebo prowadzące do przerwania stosowania sotaterceptu lub placebo†¶	0	1 (1,2)	-1,2 (-6,3; 3,2)
Zdarzenie niepożądane będące przedmiotem zainteresowania lub szczególnego zainteresowania			
Dowolne zdarzenie	74 (86,0)	59 (68,6)	17,4 (5,0; 29,7)
Zdarzenie krwotoczne	54 (62,8)	30 (34,9)	27,9 (13,1; 41,5)
Zdarzenie sercowe	13 (15,1)	26 (30,2)	-15,1 (-27,5; -2,6)
Zwiększony poziom hemoglobiny	11 (12,8)	1 (1,2)	11,6 (4,8; 20,5)
Teleangiektazje	22 (25,6)	3 (3,5)	22,1 (12,4; 32,7)
Zdarzenie niepożądane o częstości ≥10% w jednej lub obu grupach			
Trombocytopenia**	11 (12,8)	7 (8,1)	4,7 (-4,8; 14,5)
Niewydolność serca	6 (7,0)	10 (11,6)	-4,7 (-14,1; 4,4)
Niewydolność prawej komory serca	3 (3,5)	12 (14,0)	-10,5 (-19,9; -2,2)
Biegunka	19 (22,1)	15 (17,4)	4,7 (-7,4; 16,7)
Nudności	16 (18,6)	13 (15,1)	3,5 (-7,9; 15,0)
Wymioty	11 (12,8)	5 (5,8)	7,0 (-1,9; 16,5)
Krwawienie z dziąseł	9 (10,5)	2 (2,3)	8,1 (0,9; 16,7)
Zmęczenie	12 (14,0)	14 (16,3)	-2,3 (-13,4; 8,7)
Obrzęki obwodowe	12 (14,0)	17 (19,8)	-5,8 (-17,3; 5,6)
Covid-19	14 (16,3)	14 (16,3)	0,0 (-11,3; 11,3)
Zapalenie nosogardzieli	9 (10,5)	11 (12,8)	-2,3 (-12,4; 7,7)
Zapalenie płuc	9 (10,5)	5 (5,8)	4,7 (-3,9; 13,7)
Hipokaliemia	15 (17,4)	13 (15,1)	2,3 (-9,0; 13,7)
Ból pleców	9 (10,5)	4 (4,7)	5,8 (-2,4; 14,7)
Ból głowy	20 (23,3)	20 (23,3)	0,0 (-12,7; 12,7)

Zdarzenie niepożądane	Sotatercept (N = 86), n(%)	Placebo (N = 86), n(%)	Ocena Punktowa (95% CI) punkty procentowe
Zawroty głowy	9 (10,5)	8 (9,3)	1,2 (-8,3; 10,7)
Epistaxis (krwawienie z nosa)	38 (44,2)	8 (9,3)	34,9 (22,4; 46,7)
Duszność	10 (11,6)	21 (24,4)	-12,8 (-24,4; -1,3)
Tętnicze nadciśnienie płucne††	4 (4,7)	25 (29,1)	-24,4 (-35,4; -14,0)
Teleangiektazje	22 (25,6)	3 (3,5)	22,1 (12,4; 32,7)
Hipotensja	12 (14,0)	9 (10,5)	3,5 (-6,6; 13,8)

* Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły do i włącznie z 56 dniem po ostatniej dawce sotaterceptu lub placebo, zostały uwzględnione w analizie. Analiza została przeprowadzona w populacji bezpieczeństwa, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej jedną dawkę sotaterceptu lub placebo, i została przeprowadzona zgodnie z podawanym lekiem badanym. Co-vid-19 oznacza chorobę koronawirusową 2019.

† Przedstawiono oszacowanie punktowe dla różnicy między grupami. 95% przedziały ufności obliczono metodą Miettinen i Nurminen. Przedziały ufności nie powinny być interpretowane jako ostateczny dowód efektu w przypadku braku testowania statystycznego.

‡ Te zdarzenia niepożądane były podejrzewane przez badacza badania jako powiązane z sotaterceptem lub placebo.

§ Liczba pacjentów, którzy zmarli w wyniku zdarzenia niepożądanego, różni się od liczby zgonów ocenianych dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, które obejmowały zgon z jakiegokolwiek przyczyny jako składnik. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu oceniano w populacji bezpieczeństwa, z danymi zbieranymi od pierwszej dawki sotaterceptu lub placebo do 56 dni po ostatniej dawce.

¶ Poważne zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako każde niekorzystne zdarzenie medyczne, które prowadzi do zgonu, zagraża życiu, wymaga hospitalizacji lub powoduje przedłużenie istniejącej hospitalizacji, skutkuje trwałą lub znaczącą niepełnosprawnością lub niezdolnością do pracy, mogło spowodować wadę wrodzoną lub wadę urodzeniową lub wymaga interwencji w celu zapobieżenia trwałemu upośledzeniu lub uszkodzeniu.

|| Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania lub szczególnego zainteresowania to pojęcia medyczne, które były wyszukiwane przy użyciu wcześniej określonych standardowych zapytań MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) lub grup preferowanych terminów. Preferowane terminy to standardowe terminy używane do opisywania określonych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania i szczególnego zainteresowania zostały wybrane na podstawie mechanizmu działania sotaterceptu, danych przedklinicznych lub wcześniejszych wyników klinicznych. W tej tabeli przedstawiono tylko te zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania i szczególnego zainteresowania, w których oszacowanie punktowe dla różnicy między grupami wykluczało zero. Pełne wyniki i szczegóły dotyczące wcześniej określonych strategii wyszukiwania zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem zainteresowania i szczególnego zainteresowania znajdują się w Dodatkowym Załączniku.

** Te wyniki pokazują liczbę pacjentów, u których zgłoszono trombocytopenię jako zdarzenie niepożądane, w przeciwieństwie do terminu trombocytopenia, który był używany jako wcześniej określony termin wyszukiwania.

†† Termin ten odnosi się do pogorszenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

11 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest 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, PDE5i, rozpuszczalne stymulatory cyklazy guanylanowej i/lub analogi prostacykliny lub agonisty receptora prostacykliny. Są to grupy leków dostępne aktualnie dla polskich pacjentów w postaci terapii podstawowej, do której mógłby zostać dodany sotatercept.

Kolejnym ograniczeniem jest 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 III fazy typu open label SOTERIA, stanowiące fazę przedłużoną wcześniejszych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sotaterceptu. 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.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń.

12 Dyskusja

12.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem pracy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania sotaterceptu (Winrevair®) jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego w leczeniu dorosłych pacjentów cierpiących na tętnicze nadciśnienie płucne z klasą czynnościową od II do III wg WHO.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo sotaterceptu oceniono na tle placebo, obie terapie stosowane były jako „on top” do terapii podstawowej. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2.

Do dnia 03.04.2025 r. w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono do analizy łącznie pięć publikacji, dotyczących badań włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa – badania fazy 3 STELLAR, badania fazy 2 PULSAR i jego fazy przedłużonej oraz badania SOTERIA stanowiącego fazę przedłużoną wcześniejszych badań dotyczących skuteczności sotaterceptu jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano sześć przeglądów systematycznych, oraz trzy raporty HTA dotyczące zastosowania sotaterceptu w leczeniu PAH. Nie odnaleziono żadnego badania z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania sotaterceptu we wnioskowanym wskazaniu. Wynika to z faktu, iż sotatercept jest technologią nowo zarejestrowaną.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu STELLAR oceniono na niskie, z kolei w badaniu PULSAR – na wysokie. Do badania STELLAR zakwalifikowano łącznie 323 pacjentów, z czego 163 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej sotatercept, zaś 160 – w grupie placebo. Średnia wieku pacjentów w każdej z grup wynosiła 48 lat. Wśród chorych zakwalifikowanych do badania przeważały kobiety. Populacja wyjściowa była zrównoważona pod względem klasy czynnościowej WHO – 48,6% pacjentów znajdowało się w klasie II, natomiast 51,4% pacjentów w klasie III. Większość badanych pacjentów (58,5%) cierpiała na PAH idiopatyczne, natomiast rzadziej występowały pozostałe podtypy tętniczego nadciśnienia płucnego – dziedziczne (18,3%), związane z chorobą tkanki łącznej (14,9%), wywołane lekami lub toksynami (3,4%) oraz związane ze skorygowanymi wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnymi (5,0%).

W badaniu STELLAR dorośli pacjenci z nadciśnieniem płucnym zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej podskórnie sotatercept lub placebo co 3 tygodnie jako dodatek do optymalnej terapii podstawowej. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był test 6-minutowego marszu, będący sprawdzonym, klinicznie istotnym pomiarem wy-

dolności fizycznej i wydolności funkcjonalnej, która w przypadku PAH jest poważnie ograniczona, co wskazuje na znaczące obciążenie chorobą. Drugorzędowymi punktami końcowymi badania również były parametry istotne klinicznie, które obejmowały wieloparametryczną poprawę stanu zdrowia, zmianę PVR, zmianę poziomu N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B, zmianę klasy czynnościowej wg WHO oraz czas do wystąpienia zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego.

Przeprowadzono porównanie bezpośrednie terapii sotaterceptem z placebo jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego a zatem jakość porównania była wysoka. W badaniu STELLAR wyniki skuteczności dla porównania sotaterceptu i placebo analizowano w populacji ITT, natomiast analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w schemacie badania (populacja bezpieczeństwa). W analizie skuteczności w badaniu STELLAR uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno w zakresie względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie: zmiany wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT), wieloskładnikowej poprawy stanu zdrowia, zmiany oporu naczyniowego płuc, zmiany 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 i 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. Można zatem stwierdzić, że dodanie sotaterceptu do schematu optymalnego leczenia podstawowego przynosiło poprawę istotną zarówno statystycznie jak i klinicznie.

Do badania PULSAR zakwalifikowano łącznie 101 pacjentów, z czego 32 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej sotatercept w dawce 0,3 mg/kg, 42 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej sotatercept w dawce 0,7 mg/kg, zaś 32 – w grupie placebo. W niniejszej publikacji raportowano wyniki wyłącznie dla dawki zgodnej z wnioskiem – 0,7 mg/kg. Średnia wieku pacjentów w grupie placebo wynosiła 46 lat, z kolei w grupie sotaterceptu w dawce 0,7 mg – 50 lat. Podobnie jak w badaniu STELLAR, wśród chorych zakwalifikowanych do badania PULSAR przeważały kobiety, a większość badanych pacjentów cierpiała na PAH idiopatyczne, natomiast rzadziej występowały pozostałe podtypy tętniczego nadciśnienia płucnego – dziedziczne, związane z chorobą tkanki łącznej, wywołane lekami lub toksynami oraz związane ze skorygowanymi wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnymi. Populacja wyjściowa była zrównoważona pod względem klasy czynnościowej WHO. Przeprowadzono porównanie bezpośrednie terapii sotaterceptem z placebo, wyniki skuteczności dla porównania sotaterceptu i placebo analizowano w populacji ITT, natomiast analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w schemacie badania (populacja bezpieczeństwa).

Badanie PULSAR było spójne z badaniem STELLAR zarówno pod względem ocenianych punktów końcowych jak i wyjściowej charakterystyki populacji. Populacje pacjentów w badaniach STELLAR i PULSAR cechował zbliżony rozkład pacjentów w II i III klasie czynnościowej

WHO oraz podobny odsetek pacjentów przyjmujących dwulekową i trójkową terapię podstawową. Populacje w obu badaniach pokrywały się z populacją wnioskowaną i była zgodne z programem lekowym.

Wyniki długoterminowych badań klinicznych (SOTERIA i faza przedłużona badania PULSAR) potwierdzają długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo sotaterceptu. W badaniach fazy przedłużonej u pacjentów utrzymywały się korzyści ze stosowania sotaterceptu obserwowane w badaniach 24-tygodniowych. W badaniach długoterminowych u pacjentów obserwowano utrzymanie poprawy w zakresie objawów PAH, wydolności funkcjonalnej i hemodynamiki. Sotatercept był również dobrze tolerowany w długim okresie.

W niniejszej analizie uwzględniono dodatkowo wyniki badań z wykorzystaniem długoterminowego modelu przeżycia i danych z badania STELLAR. W perspektywie 30-letniego okresu życia przedstawiony model przewidywał łącznie 16,5 roku życia u pacjentów otrzymujących sotatercept dodany do terapii podstawowej w porównaniu z 5,1 roku życia u pacjentów otrzymujących wyłącznie terapię podstawową, co przekłada się na dodatkowe 11,5 roku oczekiwanej długości życia na pacjenta.

12.2 Wyniki

12.2.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim sotaterceptu z placebo jako terapią dodaną do leczenia podstawowego (badania RCT STELLAR i PULSAR oraz trwające badanie fazy przedłużonej SOTERIA) w populacji dorosłych pacjentów cierpiących na tętnicze nadciśnienie płucne z klasą czynnościową od II do III wg WHO.

W analizie skuteczności porównania terapii sotaterceptem z placebo w badaniu STELLAR uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno w zakresie względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) 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

Dodatkowo w przeprowadzonym wcześniej badaniu fazy 2 PULSAR raportowano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w zakresie zmiany oporu naczyniowego płuc.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o wysokiej skuteczności leczenia sotaterceptem jako terapią dodaną do optymalnego leczenia podstawowego w porównaniu z placebo.

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 51).

Tab. 51. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej sotaterceptu w porównaniu z placebo

Punkt końcowy	Parametr	Wyniki
Badanie STELLAR		
zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT)	Mediana, m (95% CI)	34,4 (33,0; 35,5)
	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, m (95% CI), p	40,8 (27,5; 54,1), p < 0,001
wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia	OR (95% CI), p	OR = 5,69 (3,10; 10,42), p = 0,0000
	RD (95% CI), p	RD = 28,83 (19,98; 37,67), p = 0,0000
zmiana oporu naczyniowego płuc	Zmiana oporu naczyniowego płuc, dyn*s*cm ⁻⁵ (95% CI)	-165,1 (-176,0; -152,0)
	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, dyn*s*cm ⁻⁵ (95% CI), p	-234,6 (-288,4; -180,8), p < 0,001
zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B	Zmiana poziomu NT-proBNP, pg/ml (95% CI)	-230,3 (-236,0; -223,0)
	Szacowana zmiana lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna w stosunku do placebo, pg/ml (95% CI), p	-441,6 (-573,5; -309,6), p < 0,001
poprawa klasy czynnościowej	OR (95% CI), p	OR = 2,60 (1,48; 4,56), p = 0,0009
	RD (95% CI), p	RD = 15,61 (6,79; 24,43), p = 0,0005

Punkt końcowy	Parametr	Wyniki
WHO w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej		
zgonu lub pogorszenie stanu klinicznego	OR (95% CI), p	OR = 0,16 (0,08; 0,35), p = 0,0000
	RD (95% CI), p	RD = -20,73 (-28,40; -13,06), p = 0,0000
niski wynik we francuskiej skali ryzyka	OR (95% CI), p	2,93 (1,76; 4,88), p = 0,0000
	RD (95% CI), p	21,27 (11,64; 30,90), p = 0,0000
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-Lehmana w stosunku do placebo, (95% CI), p	-0,26 (-0,49; -0,04), p <0,05 §
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-Lehmana w stosunku do placebo, (95% CI), p	-0,13 (-0,26; -0,01), p <0,05 §

6-MWT – test 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; NT-proBNP – N-końcowy natriuretyczny peptyd pro-B; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

12.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim sotaterceptu z placebo (badania STELLAR i PULSAR) w populacji dorosłych pacjentów cierpiących na tętnicze nadciśnienie płucne z klasą czynnościową od 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.

Najważniejsze, istotne statystycznie, wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa przedstawiono syntetycznie poniżej (por. Tab. 52).

Tab. 52. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa sotaterceptu w porównaniu z placebo (Hooper 2023).

Stopień zdarzenia	Sotatercept, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Wyniki
Zdarzenie niepożądane			
powiązane ze stosowaniem sotaterceptu bądź placebo	67/163 (41,1%)	41/160 (25,6%)	OR = 2,03 (1,26; 3,25), p = 0,0034 RD = 15,48 (5,34; 25,62), p = 0,0028
Poważne działania niepożądane			
prowadzące do przerwania leczenia	1/163 (0,6%)	8/160 (5,0%)	OR = 0,12 (0,01; 0,95), p = 0,0445 RD = -4,39 (-7,97; -0,80), p = 0,0164
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), p = 0,0404 RD = 5,52 (1,84; 9,20), p = 0,0033
Zdarzenia związane z krwawieniem	35/163 (21,5%)	20/160 (12,5%)	OR = 1,91 (1,05; 3,49), p = 0,0338 RD = 8,97 (0,85; 17,10), p = 0,0304
Teleangiektazja	17/163 (10,4%)	5/160 (3,1%)	OR = 3,61 (1,30; 10,03), p = 0,0139 RD = 7,30 (1,89; 12,72), p = 0,0082
Zdarzenia niepożądane zgłaszane u ≥10% pacjentów w obu grupach			
Krwawienie z nosa	20/163 (12,3%)	3/160 (1,9%)	OR = 7,32 (2,13; 25,15), p = 0,0016 RD = 10,39 (4,94; 15,85), p = 0,0002
Teleangiektazja	17/163 (10,4%)	5/160 (3,1%)	OR = 3,61 (1,30; 10,03), p = 0,0139 RD = 7,30 (1,89; 12,72), p = 0,0082
Zawroty głowy	17/163 (10,4%)	3/160 (1,9%)	OR = 6,09 (1,75; 21,22), p = 0,0045 RD = 8,55 (3,41; 13,70), p = 0,0011

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.

[illegible]

137

13 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- sotatercept dodany do optymalnej terapii podstawowej jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny od samej terapii podstawowej w zakresie zmiany wyniku 6MWT, wieloskładnikowej poprawy stanu zdrowia, zmiany oporu naczyniowego płuc, zmiany poziomu NT-proBNP, poprawy klasy czynnościowej WHO, czasu do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego, niskiego wyniku we francuskiej skali ryzyka oraz zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT. Oznacza to, że dodanie sotaterceptu do wcześniej stosowanego schematu leczenia pozwala uzyskać istotne korzyści w porównaniu z samą kontynuacją leczenia.
- dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między sotaterceptem dodanym do optymalnej terapii podstawowej a samą terapią podstawową. Ponadto sotatercept uzyskał statystycznie istotnie lepsze wyniki w zakresie zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia.

Produkt leczniczy Winrevair® jest przeznaczony dla dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH), w związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa II-III według WHO), u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej było nieskuteczne lub źle tolerowane.

Zgodnie z APD Sotatercept 2025 znacząca liczba pacjentów nie osiąga zamierzonych efektów terapeutycznych w obecnie stosowanym schemacie leczenia. [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu klinicznym STELLAR uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki u pacjentów leczonych preparatem Winrevair® w połączeniu z dotychczasową optymalną terapią dwulekową bądź trójlekową niż w przypadku pacjentów otrzymujących optymalną terapię w połączeniu z placebo. W związku z tym, wprowadzenie sotaterceptu jako uzupełnienia do terapii dwulekowej jest zasadne – pozwoliłoby to na skuteczne i bezpieczne zaspokojenie niezaadresowanej potrzeby medycznej.

14 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tab. 54. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 03.04.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	sotatercept[supplementary concept]	0
#2	sotatercept [tw]	162
#3	ACE-011[tw]	65
#4	ACE 011[tw]	65
#5	ACE011[tw]	21
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	175
#7	Pulmonary Arterial Hypertension	29 314
#8	Arterial Hypertension, Pulmonary	29 314
#9	Hypertension, Pulmonary Arterial	29 314
#10	#7 OR #8 OR #9	29 314
#11	#6 AND #10	87

Tab. 55. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 03.04.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	sotatercept'/exp	576
#2	sotatercept:ab,ti,kw	266
#3	ACE-011:ab,ti,kw	62
#4	ACE 011:ab,ti,kw	62
#5	ACE011:ab,ti,kw	60
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	585
#7	Pulmonary Arterial Hypertension	58 691
#8	Arterial Hypertension, Pulmonary	58 691
#9	Hypertension, Pulmonary Arterial	58 691
#10	#7 OR #8 OR #9	58 691
#11	#6 AND #10	172

Tab. 56. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 03.04.2025 r.

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

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	sotatercept	67
#2	(sotatercept):ab,ti,kw	67
#3	(ACE-011):ab,ti,kw	22
#4	(ACE 011):ab,ti,kw	95
#5	(ACE011):ab,ti,kw	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	143
#7	Pulmonary Arterial Hypertension	3262
#8	Arterial Hypertension, Pulmonary	3262
#9	Hypertension, Pulmonary Arterial	3262
#10	#7 OR #8 OR #9	3262
#11	#6 AND #10	39

15 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

15.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych (patrz Tab. 57).

Tab. 57. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Przeglądy systematyczne		
1.	Nabeh 2024	Nabeh O. A., Saud A. I., Amin B., Khedr A. S. i in., A Systematic Review of Novel Therapies of Pulmonary Arterial Hypertension, Am J Cardiovasc Drugs, 24 (1): 39-54, 2024.
2.	Nasrollahizadeh 2024	Nasrollahizadeh A., Soleimani H., Nasrollahizadeh A., Hashemi S. M. i in., Navigating the Sotatercept landscape: A meta-analysis of clinical outcomes, Clin Cardiol, 47 (1): e24173, 2024.
3.	Pitre 2022	Pitre T., Su J., Cui S., Scanlan R. i in., Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis, European Respiratory Review, 31 (165): 2022.
4.	Miranda 2025	Miranda A. C., Cornelio C. K., Tran B. A. C., Fernandez J., Sotatercept: A First-In-Class Activin Signaling Inhibitor for Pulmonary Arterial Hypertension, J Pharm Technol, 87551225251317957, 2025
5.	Ghanbari Afra 2024	Ghanbari Afra L., Mousavi A., Mirzaei M., Rahimi Y. i in., Efficacy and Safety of Sotatercept in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review, International Cardiovascular Research Journal, 18 (1): 2024.
6.	Uddin 2024	Uddin N, Ashraf MT, Sam SJ, Sohail A, Ismail SM, Paladini A, Syed AA, Mohamad T, Varrassi G, Kumar S, Khatri M. Treating Pulmonary Arterial Hypertension With Sotatercept: A Meta-Analysis. Cureus. 2024 Jan 8;16(1):e51867. doi: 10.7759/cureus.51867. PMID: 38327917; PMCID: PMC10849008.
Raporty HTA		
1.	CADTH 2024	Reimbursement Recommendation Sotatercept (Winrevair) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0828REC-Winrevair.pdf , data ostatniego dostępu: 05.05.2025
2.	G-BA 2025	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) and Annex XIIa - Combinations of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Sotatercept (pulmonary arterial hypertension) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1125/#dossier , data ostatniego dostępu: 05.05.2025
3.	HAS 2024	Décision n° 2024.0100/DC/SEM du 11 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité

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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		SOTATERCEPT (sotatercept) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/sotatercept_decision_et_avisct_ap300.pdf , data ostatniego dostępu: 08.05.2025
4.	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) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/winrevair_decision_et_avisct_ap439.pdf , data ostatniego dostępu: 05.05.2025
5.	SUKL 2025	Sprawozdanie z oceny ustalające cenę maksymalną oraz kwotę i warunki płatności produktu leczniczego przeznaczonego do leczenia rzadkiej choroby WINREVAIR Postępowanie administracyjne sygn. SUKLS273924/2024

15.2Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 58).

Tab. 58. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1.	Hoeper 2023	STELLAR	Hoeper M. M., Badesch D. B., Ghofrani H. A., Gibbs J. S. R. i in., Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension, New England journal of medicine, 388 (16): 1478-1490, 2023.
2.	Humbert 2021	PULSAR	Humbert M., McLaughlin V., Gibbs J. S. R., Gomberg-Maitland M. i in., Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension, New England journal of medicine, 384 (13): 1204-1215, 2021.
3.	Humbert 2023	PULSAR (faza przedłużona)	Humbert M., McLaughlin V., Gibbs J. S. R., Gomberg-Maitland M. i in., Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension, The european respiratory journal, 61 (1): 2023
4.	Preston 2023	SOTERIA	Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, et al. OA739 A long-term follow-up study of sotatercept for pulmonary arterial hypertension (PAH). presented at: European Respiratory Society (ERS) International Congress; 2023; Milan, Italy. Accessed 10th October 2023
5.	Preston 2025	SOTERIA	Preston I. R., Badesch D., Ghofrani H. A., Gibbs J. S. R. i in., A Long-Term Follow-Up Study of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Interim Results of SOTERIA, Eur Respir J, 2025.

16 Aneks 3. Prace wykluczone

16.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 59).

Tab. 59. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1.	Jaiswal V., Ang S. P., Agrawal V., Borra V. i in., Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials, <i>European heart journal open</i> , 3 (5): oead086, 2023.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji
2.	Gomberg-Maitland M., Badesch D. B., Gibbs J. R., Grunig E. i in., Consistency of the Efficacy and Safety Profile of Sotatercept across Baseline Cardiac Index Subgroups: a Pooled Analysis of STELLAR and PULSAR Trials, <i>Journal of heart and lung transplantation</i> , 43 (4): S87, 2024.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
3.	Vachiéry J. L., Belge C., Cools B., Damen A. i in., A Belgian consensus on sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension, <i>Acta Cardiol</i> , 1-6, 2024.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
4.	Pitre T., Desai K., Mah J., Zeraatkar D. i in., Comparative Effectiveness of Sotatercept and Approved Add-On Pulmonary Arterial Hypertension Therapies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, <i>Ann Am Thorac Soc</i> , 21 (8): 1194-1203, 2024.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
5.	Stump B., Waxman A. B., Pulmonary Arterial Hypertension and TGF- β Superfamily Signaling: Focus on Sotatercept, <i>BioDrugs</i> , 2024.	nie przeprowadzono przeglądu systematycznego
6.	Rasheed A., Aslam S., Sadiq H. Z., Ali S. i in., New and Emerging Therapeutic Drugs for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review, <i>Cureus</i> , 16 (8): e68117, 2024.	przegląd przeprowadzony tylko w jednej z baz wymienionych w kryteriach włączenia
7.	Naeem H., Tarar R. A., Ganiyani M. A., Umar M. F. i in., SOTATERCEPT FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS, 166 ((Naeem H.; Tarar R.A.; Ganiyani M.A.; Umar M.F.; Ayub S.; Anwar A.M.A.R.; Rashid Z.; Irfan A.; Cheema H.A.; Naeem A.; Akram S.; Javed A.; Ahmad S.; Rehman Z.U.; Hashmi A.)): A5804-A5805, 2024.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
8.	Khan F. Z., Sajid A., Khan A., Shahzad F. i in., SAFETY AND EFFICACY OF SOTATERCEPT IN TREATING PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: A SYSTEMATIC REVIEW, 166 ((Khan F.Z.; Sajid A.; Khan A.; Shahzad F.; Azam S.A.A.D.; Asif H.; Khan A.Z.; Khan Z.Z.; Butt A.; Ashraf D.A.; Ahmed U.; Riaz K.)): A5827-A5828, 2024.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
9.	Humbert M., Viewpoint: activin signalling inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension, European respiratory journal, 62 (5): 2023.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
10.	Dhoble S., Patravale V., Weaver E., Lamprou D. A. i in., Comprehensive review on novel targets and emerging therapeutic modalities for pulmonary arterial Hypertension, International Journal of Pharmaceutics, 621 2022	nie przeprowadzono przeglądu systematycznego
11.	Felix N., Teixeira L., Campedelli L., Nogueira A. i in., Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis, Circulation, 148 2023.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
12.	CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations, Sotatercept (Winrevair): Therapeutic area: Pulmonary arterial hypertension (WHO group 1): Reimbursement Review, 2025	brak informacji o przeszukaniu systematycznym w bazach danych
13.	Stump B., Waxman A. B., Pulmonary Arterial Hypertension and TGF- β Superfamily Signaling: Focus on Sotatercept, BioDrugs, 38 (6): 743-753, 2024	nie przeprowadzono przeglądu systematycznego
14.	Guglielmi G., Dimopoulos K., Wort S. J., New therapies in pulmonary arterial hypertension: Recent insights, Int J Cardiol Congenit Heart Dis, 19 100571, 2025	nie przeprowadzono przeglądu systematycznego
15.	Villanueva J., Wade J., Torres A., Hale G. i in., Sotatercept: The First FDA-Approved Activin A Receptor IIA Inhibitor Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension, Am J Cardiovasc Drugs, 25 (1): 17-24, 2025	nie przeprowadzono przeglądu systematycznego
16.	CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations, Sotatercept (Winrevair): Indication: In combination with standard pulmonary arterial hypertension (PAH) therapy, for the treatment of adults with World Health Organization Group 1 PAH and Functional Class II or III: Reimbursement Recommendation, 2024	nie przeprowadzono przeglądu systematycznego
17.	Tan Y., Chen Y., Li J., Sotatercept and pulmonary arterial hypertension, Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences, 49 (9): 1503-1508, 2024.	niewłaściwy język publikacji
18.	Johnson, S., Sommer, N., Cox-Flaherty, K., Weissmann, N., Ventetuolo, C. E., & Maron, B. A. (2023). Pulmonary Hypertension: A Contemporary Review. American journal of respiratory and critical care medicine, 208(5), 528-548. https://doi.org/10.1164/rccm.202302-0327SO	nie przeprowadzono przeglądu systematycznego

16.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych (por. Tab. 60).

Tab. 60. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Badesch D., Gibbs S., Gomberg-Maitland M., Humbert M. i in., PULSAR: a phase 2, randomized, double-blind, placebocontrolled study to assess the efficacy and safety of sotatercept (ACE-011) when added to standard of care (SOC) for treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH), European respiratory journal, 54 2019.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
2	Waxman A. B., Systrom D. M., Manimaran S., de Oliveira Pena J. i in., SPECTRA Phase 2b Study: impact of Sotatercept on Exercise Tolerance and Right Ventricular Function in Pulmonary Arterial Hypertension, Circulation. Heart failure, e011227, 2024.	niewłaściwy typ badania - badanie jednoramienne open label
3	Kopec G., Sotatercept as a next-generation therapy for pulmonary arterial hypertension: insights from the STELLAR trial, Cardiovascular research, 2023.	publikacja wtórna
4	Humbert M., McLaughlin V., Gibbs J. S. R., Gomberg-Maitland M. i in., PULSAR OPEN-LABEL EXTENSION: LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF SOTATERCEPT FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH), Pulmonary circulation, 12 (4): 2022.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
5	Liao K., Mackenzie H., Ait-Oudhia S., Manimaran S. i in., The Impact of Immunogenicity on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Sotatercept in a Phase III Study of Pulmonary Arterial Hypertension, Clinical pharmacology and therapeutics, 115 (3): 478-487, 2024.	analiza post-hoc
6	Montani D., McLaughlin V. V., Gibbs J. S. R., Gomberg-Maitland M. i in., Results of a Planned Analysis of the Effects of Genetic Background on Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH), American journal of respiratory and critical care medicine, 209 2024.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
7	Badesch D. B., Gibbs S., Gomberg-Maitland M., Hoeper M. M. i in., Pulsar study open-label extension: interim results from a phase 2 study of the efficacy and safety of sotatercept when added to standard of care for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH), American journal of respiratory and critical care medicine, 203 (9): 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
8	McLaughlin V., Gomberg-Maitland M., Manimaran S., Lu J. i in., Cardiopulmonary Best Abstract Award: improves Right Ventricular - Pulmonary Arterial Coupling and Right Ventricular Function in the Pulsar Study: a Phase 2, Double-blind Placebo-controlled, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept versus Placebo When Added to Standard of Care for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH), Circulation, 142 (SUPPL 3): 2020.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
9	Badesch D., Gibbs S., Gomberg-Maitland M., Hoeper M. i in., PULSAR open-label extension: interim results from a phase 2 study of the efficacy and safety of sotatercept when added to standard of care for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH), European respiratory journal, 58 (SUPPL 65): 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
10	Price L. C., McCabe C., Weatherald J., Reducing the pressure in pulmonary arterial hypertension: sotatercept, haemodynamics and the right ventricle, <i>Eur Respir J</i> , 62 (3): 2023.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
11	Yang P., Bocobo G. A., Yu P. B., Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension, <i>N Engl J Med</i> , 385 (1): 92-93, 2021.	niewłaściwy typ publikacji - list do redakcji
12	Olsson K. M., Fuge J., Park D. H., Kamp J. C. i in., Effects of sotatercept on lung diffusion capacity and blood gases in patients with pulmonary arterial hypertension, <i>Eur Respir J</i> , 62 (2): 2023.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
13	Sotatercept (Winrevair) for pulmonary arterial hypertension, <i>Med Lett Drugs Ther</i> , 66 (1702): 73-75, 2024.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
14	Estrada R. A., In symptomatic PAH, adding sotatercept to stable background therapy improved 6-min walk distance at 24 wk, <i>Ann Intern Med</i> , 176 (6): Jc69, 2023.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
15	Doggrell S. A., Is sotatercept, which traps activins and growth differentiation factors, a new dawn in treating pulmonary arterial hypertension (PAH)?, <i>Expert Opin Biol Ther</i> , 23 (7): 589-593, 2023.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
16	Nikitin D., Lin G. A., Whittington M. D., Nhan E. i in., The effectiveness and value of sotatercept for pulmonary arterial hypertension: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council, <i>J Manag Care Spec Pharm</i> , 30 (5): 491-495, 2024.	niewłaściwy typ analizy - analiza efektywności kosztowej
17	Montani D., McLaughlin V. V., Gibbs J. S. R., Gomberg-Maitland M. i in., Results of a Planned Analysis of the Effects of Genetic Background on Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH), <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> , 209 2024.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
18	Lichert F., Prolonged efficacy of sotatercept in pulmonary arterial hypertension demonstrated, <i>Pneumologie</i> , 77 (7): 402, 2023.	publikacja w języku niemieckim
19	Heinzel S., Pulmonary arterial hypertension (PAH): Phase III study shows clinical benefit of sotatercept, <i>Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten</i> , 46 (6): 217-218, 2023.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
20	Bruhn C., Pulmonary arterial hypertension: Sotatercept is successful in phase III, <i>Krankenhauspharmazie</i> , 44 (6): 257-258, 2023.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
21	Humbert M., McLaughlin V., Gibbs J. S. R., Gomberg-Maitland M. i in., PULSAR OPEN-LABEL EXTENSION: LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF SOTATERCEPT FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH), <i>Pulmonary circulation</i> , 12 (4): 2022.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
22	Waxman A. B., Risbano M. G., Frantz R. P., Manimaran S. i in., The spectra study: A phase 2a single-arm, open-label, multicenter exploratory study to assess the effects of sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH), <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> , 203 (9): 2021.	niewłaściwy typ publikacji - abstrakt konferencyjny
23	Humbert M., McLaughlin V. V., Badesch D. B., Ghofrani H. A. i in., Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death, <i>N Engl J Med</i> , 2025.	niewłaściwa populacja - pacjenci w III i IV WHO

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

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
		FC z wysokim ryzykiem zgonu w ciągu 1 roku
24	Hoeper M. M., Gomberg-Maitland M., Badesch D. B., Gibbs J. S. R. i in., Efficacy and safety of the activin signalling inhibitor, sotatercept, in a pooled analysis of PULSAR and STELLAR studies, Eur Respir J, 2025.	niewłaściwy typ publikacji - badanie wtórne
25	Gomberg-Maitland M., Badesch D. B., Gibbs J. S. R., Grünig E. i in., Efficacy and safety of sotatercept across ranges of cardiac index in patients with pulmonary arterial hypertension: A pooled analysis of PULSAR and STELLAR, J Heart Lung Transplant, 44 (4): 609-624, 2025	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

17 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 61 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 61. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trial</i>).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

18 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Winrevair® [URPL]

EMA / EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Winrevair® odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi z dnia 4 maja 2025 roku odnotowano ogółem 276 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Winrevair®. Raportowane zdarzenia występowały najczęściej u kobiet. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należały zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia (76 przypadków), zaburzenia ogólne i odczyny w miejscu podania (71 przypadków), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (69 przypadków) oraz zaburzenia układu nerwowego (68 przypadków).

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Winrevair® [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Winrevair® [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Winrevair® [Uppsala Monitoring Centre].

19 Aneks 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Sposób potraktowania brakujących danych

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie⁸; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

⁸ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populację,
 - interwencje,
 - komparator,
 - efekty zdrowotne,
 - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wylączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
 - wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
 - wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
- 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub

- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
 - statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
 - osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
- 12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
 - jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
- 13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
 - jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
- 14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
 - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
- 15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

21 Aneks 8. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

21.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach STELLAR, PULSAR oraz SOTERIA (por. Tab. 62).

Tab. 62. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
STELLAR	Kryteria włączenia: Warunkiem włączenia do badania było spełnienie wszystkich poniższych kryteriów: 1. Wiek ≥ 18 lat 2. 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: a. Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne b. Dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne c. Tętnicze nadciśnienie płucne wywołane przez leki bądź toksyny d. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej e. Tętnicze nadciśnienie płucne związane z prostymi, wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnymi ≥ 1 rok po naprawie 3. Objawowe tętnicze nadciśnienie płucne sklasyfikowane jako II lub III klasa czynnościowa WHO 4. Podstawowe badanie RHC wykonane w okresie przesiewowym, dokumentujące minimalny opór naczyniowy płuc (PVR) ≥ 400 dyn·sek·cm⁻⁵ (5 jednostek Wooda) i ciśnienie zaklinowania (PCWP) lub ciśnienie końcoworozkurczowe lewej komory ≤ 15 mmHg 5. Stabilne dawki terapii podstawowej tętniczego nadciśnienia płucnego i leków moczopędnych (osiągnięte dawki docelowe dla każdego stosowanego leczenia) przez ≥ 90 dni przed badaniem przesiewowym; w przypadku prostacyklin do infuzji, zgodnie z praktyką medyczną, dopuszczano dostosowanie dawki w granicach 10% dawki optymalnej 6. Wynik testu 6-minutowego marszu wynoszący ≥ 150 i ≤ 500 metrów powtórzony dwukrotnie podczas badania przesiewowego (mierzony w odstępie ≥ 4 godzin, ale nie dłużej niż 1 tydzień), z obiema wartościami mieszczącymi się w granicach 15% od siebie (15% obliczone od najwyższej wartości) 7. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym:

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	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 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 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. 8. W przypadku mężczyzn: 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 b. Powstrzymanie się od oddawania krwi lub nasienia przez czas trwania badania i przez 16 tygodni (112 dni) po podaniu ostatniej dawki badanego leku 9. Zdolność do przestrzegania harmonogramu wizyt w badaniu oraz zrozumienia i przestrzegania wszystkich wymogów protokołu 10. Zdolność do zrozumienia i wyrażenia pisemnej świadomej zgody Kryteria wykluczenia: Pacjenci zostali wykluczeni z badania, jeśli spełniali którekolwiek z następujących kryteriów: 1. Rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego Grupy 2, 3, 4 lub 5 według WHO 2. Rozpoznanie następujących podtypów tętniczego nadciśnienia płucnego Grupy 1: nadciśnienie tętnicze płucne związane z wirusem niedoboru odporności ludzkiej (HIV) i nadciśnienie tętnicze płucne związane z nadciśnieniem wrotnym. Wykluczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym Grupy 1 powinny również obejmować nadciśnienie tętnicze płucne związane ze schistosomatozą i chorobę zarostową żyl płucnych 3. Hemoglobina podczas badania przesiewowego powyżej górnej granicy normy dla danej płci, zgodnie z lokalnym badaniem laboratoryjnym 4. Początkowa liczba płytek krwi $< 50\,000/\text{mm}^3$ ($< 50,0 \times 10^9/\text{l}$) podczas badania przesiewowego 5. Niekontrolowane nadciśnienie układowe, potwierdzone ciśnieniem skurczowym w pozycji siedzącej $> 160\text{ mmHg}$ lub ciśnieniem rozkurczowym w pozycji siedzącej $> 100\text{ mmHg}$ podczas wizyty przesiewowej po okresie odpoczynku 6. Początkowe skurczowe ciśnienie krwi $< 90\text{ mmHg}$ podczas badania przesiewowego 7. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią 8. Którekolwiek z następujących wartości laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej: • Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) $< 30\text{ ml/min/m}^2$ (zgodnie z definicją równania MDRD)

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	• Poziomy aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej lub bilirubiny całkowitej w surowicy $> 3 \times$ górna granica normy (kryterium bilirubiny uchylone w przypadku udokumentowanej historii zespołu Gilberta) 9. Aktywny lub ukończony udział w dowolnym innym badaniu produktu badawczego w ciągu 30 dni przed datą podpisania świadomej zgody dla leków małocząsteczkowych lub w ciągu 5 okresów półtrwania dla leków biologicznych 10. Wcześniejsza ekspozycja na sotatercept (ACE-011) lub luspatercept (ACE-536) i/lub substancje pomocnicze lub znana reakcja alergiczna na którykolwiek z nich 11. Historia pełnej pneumonektomii 12. Wartości badania czynności płuc obejmujące natężoną pojemność życiową $< 60\%$ przewidywane w czasie wizyty przesiewowej lub w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową. W przypadku niedostępności badań czynnościowych płuc, tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazująca więcej niż łagodną śródmiąższową chorobę płuc podczas wizyty przesiewowej lub 1 rok przed nią 13. Rozpoczęcie programu ćwiczeń w celu rehabilitacji kardiopulmonologicznej w ciągu 90 dni przed wizytą przesiewową lub planowane rozpoczęcie w trakcie badania (pacjenci, którzy są stabilni w fazie podtrzymującej program i którzy będą kontynuować przez cały okres trwania badania, kwalifikują się) 14. Historia więcej niż łagodnego, nieleczonego obturacyjnego bezdechu sennego 15. Historia nadciśnienia wrotnego lub przewlekłej choroby wątroby, w tym zapalenia wątroby typu B i/lub zapalenia wątroby typu C (z dowodami niedawnej infekcji i/lub aktywnej replikacji wirusa), zdefiniowanych jako łagodna do ciężkiej niewydolność wątroby (klasa A-C w skali Childa-Pugha) 16. Historia kardiomiopatii restrykcyjnej, zwężającej lub zastoinowej 17. Historia septostomii przedsionkowej w ciągu 180 dni przed wizytą przesiewową 18. Elektrokardiogram ze skorygowanym (według wzoru Fridericia) odstępem QT > 500 ms w okresie przesiewowym 19. Osobista lub rodzinna historia zespołu długiego QT lub nagłej śmierci sercowej 20. Frakcja wyrzutowa lewej komory $< 45\%$ w historycznym echokardiogramie w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową 21. Jakiegokolwiek objawowe zdarzenia związane z chorobą wieńcową (wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, przeszłorna interwencja wieńcowa, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego lub ból w klatce piersiowej spowodowany dusznicą bolesną serca) w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową. Uwaga: Ból dławicowy można zignorować jako kryterium wykluczenia, jeśli koronarografia nie wykaże żadnych przeszkód 22. Udar mózgu w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową 23. Ostra niewydolność serca w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową, zgodnie z oceną badacza 24. Znaczna ($\geq 2+$ niedomykalność) choroba zastawkowa: niedomykalność zastawki mitralnej lub niedomykalność aorty 25. Otrzymane dożylnie leki inotropowe (np. dobutamina, dopamina, noradrenalina, wazopresyna) w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową
PULSAR	Kryteria włączenia: Uczestnicy musieli spełniać wszystkie poniższe kryteria, aby zostać włączeni do badania: 1. Wiek ≥ 18 lat 2. Udokumentowane diagnostyczne cewnikowanie prawej komory serca (RHC) w dowolnym momencie przed badaniem przesiewowym, potwierdzające rozpoznanie

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	diagnostycznego nadciśnienia płucnego WHO grupy I w dowolnym z następujących podtypów: Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) Dziedziczne PAH PAH wywołane lekami lub toksynami PAH związane z chorobą tkanki łącznej PAH związane z prostymi, wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnymi co najmniej 1 rok po naprawie przecieku 3. Objawowe PAH sklasyfikowane jako II lub III klasa czynnościowa WHO 4. Podstawowe RHC wykonane w ciągu 10 dni przed wizytą C1D1 (w okresie przesiewowym) dokumentujące minimalny PVR ≥ 400 dyn-sek/cm⁵ (5 jednostek Wooda) 5. Następujące badania czynnościowe płuc w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową: a. Przewidywana całkowita pojemność płuc > 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; b. Przewidywana wymuszona objętość wydechowa (pierwsza sekunda)/wymuszona pojemność życiowa > 70% 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 7. Brak przeciwwskazań do RHC w trakcie badania zgodnie z opinią badacza 8. 6-minutowy dystans marszu ≥ 150 i ≤ 550 metrów powtórzony dwukrotnie podczas badań przesiewowych, z niższą wartością w granicach 15% wyższej 9. Terapia PAH w stabilnych (według badacza) dawkach terapii podstawowej przez co najmniej 90 dni przed C1D1 10. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym: a. Dwa ujemne wyniki testów ciążowych, potwierdzone przez badacza przed rozpoczęciem terapii badanej. Wyrażenie zgody na regularne testy ciążowe w trakcie badania i do ośmiu tygodni po ostatniej dawce leku badanego 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 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 11. W przypadku uczestników płci męskiej: 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 b. Powstrzymanie się od oddawania krwi lub nasienia przez cały okres trwania badania i przez 16 tygodni po ostatniej dawce badanego leczenia

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	12. Zdolność do przestrzegania harmonogramu wizyt badawczych oraz zrozumienia i przestrzegania wszystkich wymogów protokołu 13. Zdolność do zrozumienia i udzielenia pisemnej świadomej zgody Kryteria wykluczenia: Uczestnicy zostali wykluczeni z badania, jeśli spełniali którekolwiek z następujących kryteriów: 1. Przerwanie jakiejkolwiek długotrwałej ogólnej terapii wspomagającej w nadciśnieniu płucnym (np. leki moczopędne, tlen, leki przeciwzakrzepowe, digoksyna) w ciągu 60 dni przed C1D1 2. Otrzymanie dożylnie leków inotropowych (np. dobutaminy, dopaminy, noradrenaliny, wazopresyny) w ciągu 30 dni przed C1D1 3. Historia septostomii przedsionkowej w ciągu 180 dni przed wizytą przesiewową 4. Historia nieleczonego obturacyjnego bezdechu sennego o wyższym stopniu niż łagodny 5. Historia nadciśnienia wrotnego lub przewlekłej choroby wątroby, w tym zapalenia wątroby typu B i/lub zapalenia wątroby typu C (z dowodami niedawnej infekcji i/lub aktywnej replikacji wirusa), zdefiniowanej jako łagodna do ciężkiej niewydolność wątroby (Child-Pugh Klasa A-C) 6. Historia PAH związanego z zakażeniem wirusem niedoboru odporności ludzkiej 7. Wcześniejsza ekspozycja na sotatercept (ACE-011) lub luspatercept (ACE-536) 8. Rozpoczęcie programu ćwiczeń w celu rehabilitacji kardiopulmonologicznej w ciągu 90 dni przed C1D1 lub planowane rozpoczęcie w trakcie badania (uczestnicy, którzy są stabilni w fazie podtrzymującej programu i którzy będą kontynuować przez cały czas trwania badania, są dopuszczeni do udziału) 9. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, potwierdzone skurczowym ciśnieniem krwi na siedząco > 160 mmHg lub rozkurczowym ciśnieniem krwi na siedząco > 100 mmHg podczas wizyty przesiewowej po okresie odpoczynku 10. Skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg podczas wizyty przesiewowej lub na początku badania (C1D1) 11. Historia zwężenia osierdzia 12. EKG z QTcF > 480 ms podczas okresu przesiewowego lub C1D1 13. Osobista lub rodzinna historia zespołu długiego QTc lub nagłej śmierci sercowej 14. Udar mózgu w ciągu 3 miesięcy od C1D1 15. Historia kardiomiopatii restrykcyjnej lub zastoinowej 16. Frakcja wyrzutowa lewej komory < 45% na historycznym echokardiogramie w ciągu 6 miesięcy przed okresem przesiewowym (lub wykonanym w ramach okresu przesiewowego) lub ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych > 15 mmHg stwierdzone w RHC w okresie przesiewowym 17. Jakakolwiek bieżąca lub wcześniejsza historia objawowej choroby wieńcowej (zawał mięśnia sercowego, przezskórna interwencja wieńcowa, operacja pomostowania tętnic wieńcowych lub ból w klatce piersiowej spowodowany dusznicą bolesną serca) w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową 18. Ostra niewydolność serca w ciągu 30 dni przed C1D1, zgodnie z oceną badacza 19. Znacząca ($\geq 2+$) choroba zastawkowa: niedomykalność zastawki mitralnej lub niedomykalność zastawki aortalnej 20. Którekolwiek z następujących wartości laboratoryjnych w okresie przesiewowym przed C1D1: a. Początkowe stężenie Hgb > 16,0 g/dl w ciągu 28 dni od C1D1

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	b. Poziomy aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej w surowicy > 3X górnej granicy normy (ULN) lub całkowita bilirubina > 1,5X ULN w ciągu 28 dni od C1D1 c. Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej < 30 ml/min/1,73 m² 131 (4-zmienne równanie MDRD) w ciągu 28 dni od C1D1 lub wymagana terapia nerkozastępcza w ciągu 90 dni d. Liczba białych krwinek < 4000/mm³ e. Liczba płytek krwi < 100 000/μl f. Bezwzględna liczba neutrofilów < 1500/mm³ 21. Historia zakażenia oportunistycznego (np. inwazyjnej kandydozy lub zapalenia płuc wywołanego przez pneumocystozę) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; poważne zakażenie miejscowe (np. zapalenie tkanki łąkowej, ropień) lub zakażenie ogólnoustrojowe (np. posocznica) w ciągu 3 miesięcy przed okresem badań przesiewowych 22. Historia ciężkiej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej lub nadwrażliwości na białka rekombinowane lub substancje pomocnicze w produkcie badawczym 23. Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed C1D1. Uczestnicy muszą być całkowicie wyleczeni z jakiegokolwiek poprzedniej operacji przed C1D1 24. Historia przeszczepu serca lub serca i płuc lub oczekiwana długość życia < 12 miesięcy 25. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią 26. Jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy i w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 30 dni przed okresem przesiewowym: otrzymywał dawki > 20 mg/dobę prednizonu (lub równoważnika) lub nową bądź zmienioną się dawkę ≤ 20 mg/dobę; w badaniu dopuszcza się wyłącznie uczestników przyjmujących stałe dawki ≤ 20 mg prednizonu (lub równoważnika) w ciągu ostatnich 30 dni przed okresem przesiewowym 27. Historia aktywnej choroby nowotworowej, z wyjątkiem całkowicie wyciętego lub leczonego raka podstawnokomórkowego, raka szyjki macicy in situ lub ≤ 2 płaskonabłonkowych raków skóry 28. Historia klinicznie istotnych (zgodnie z ustaleniami badacza) chorób serca, endokrynologicznych, hematologicznych, wątrobowych, (auto)immunologicznych, metabolicznych, urologicznych, płucnych, neurologicznych, nerwowo-mięśniowych, dermatologicznych, psychiatrycznych, nerkowych i/lub innych chorób niezwiązanych z PAH, które mogą ograniczać udział w badaniu. Choroby autoimmunologiczne są wykluczone z wyjątkiem tych związanych z etiologiami PAH uwzględnionymi w tym badaniu 29. Udział w innym badaniu klinicznym obejmującym interwencję innym badanym lekiem,
SOTERIA	Kryteria włączenia: Uczestnicy musieli spełniać wszystkie poniższe kryteria, aby zostać włączeni do badania: • Ukończenie badania klinicznego dla sotaterceptu w leczeniu PAH zgodnie z jego wymaganiami, niedopuszczalne było przedwczesne przerwanie badania • Gotowość do przestrzegania harmonogramu wizyt badawczych oraz zrozumienie i przestrzeganie wszystkich wymagań protokołu • Zdolność zrozumienia i przedstawienia udokumentowanej świadomej zgody • W przypadku kobiet w wieku rozrodczym:

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	○ Negatywny wynik testu ciążowego, potwierdzony przez badacza przed rozpoczęciem podawania leku badanego; wyrażenie zgody na regularne testy ciążowe w trakcie trwania badania i do 8 tygodni po ostatniej dawce badanego leku ○ 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 ○ 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 • W przypadku uczestników płci męskiej: ○ 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 podczas 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 ○ Powstrzymanie się od oddawania krwi lub nasienia przez czas trwania badania i przez 16 tygodni (112 dni) po ostatniej dawce leku badanego • Zgoda na brak udziału w jakichkolwiek innych badaniach leków/urządzeń, podczas uczestnictwa w badaniu MK-7962-004 Kryteria wykluczenia: • Brak uczestnictwa we wcześniejszym badaniu sotaterceptu w leczeniu PAH • Pominięcie więcej niż równowartości 4 kolejnych dawek między końcem wcześniejszego badania a początkiem tego badania. • Obecność trwającego poważnego zdarzenia niepożądanego (SAE), które wystąpiło podczas badania klinicznego nad sotaterceptem w leczeniu PAH, które jest oceniane jako możliwe lub prawdopodobnie związane z sotaterceptem • Ciąża lub karmienie piersią

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.

21.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do badań STELLAR, PULSAR oraz SOTERIA (por. Tab. 63).

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

Tab. 63. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania STELLAR.

Parametr	Interwencja – Sotatercept	Placebo	Łącznie
Płeć żeńska, n (%)	129 (79,1)	127 (79,4)	256 (79,3)
Wiek, lata	47,6±14,1	48,3±15,5	47,9±14,8
Region geograficzny, n (%)			
Ameryka Północna	49 (30,1)	56 (35,0)	105 (32,5)
Ameryka Południowa	13 (8,0)	15 (9,4)	28 (8,7)
Europa	91 (55,8)	77 (48,1)	168 (52,0)
Azja i Pacyfik	10 (6,1)	12 (7,5)	22 (6,8)
Rasa, n (%)¹			
Biała	147 (90,2)	141 (88,1)	288 (89,2)
Czarna	2 (1,2)	5 (3,1)	7 (2,2)
Azjatycka	1 (0,6)	6 (3,8)	7 (2,2)
Inna	7 (4,3)	6 (3,8)	13 (4,0)
Brak danych	6 (3,7)	2 (1,2)	8 (2,5)
Wskaźnik BMI ²	26,1±5,7	26,6±6,1	26,4±5,9
Wskaźnik BMI ≥30, n (%) ²	36 (22,1)	38 (23,8)	74 (22,9)
Czas od rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego, lata ³	9,2±7,3	8,3±6,7	8,8±7,0
Klasyfikacja nadciśnienia płucnego, n (%)			
Idiopatyczne	83 (50,9)	106 (66,2)	189 (58,5)
Dziedziczne	35 (21,5)	24 (15,0)	59 (18,3)
Związane z chorobą tkanki łącznej	29 (17,8)	19 (11,9)	48 (14,9)

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

Parametr	Interwencja – Sotatercept	Placebo	Łącznie
Wywołane lekami lub toksynami	7 (4,3)	4 (2,5)	11 (3,4)
Związane ze skorygowanymi wrodzonymi przeciekami	9 (5,5)	7 (4,4)	16 (5,0)
Klasa czynnościowa WHO, n (%)⁴			
II	79 (48,5)	78 (48,8)	157 (48,6)
III	84 (51,5)	82 (51,2)	166 (51,4)
Leczenie podstawowe nadciśnienia płucnego, n (%)⁵			
Terapia infuzyjna prostacykliną ⁶	65 (39,9)	64 (40,0)	129 (39,9)
Monoterapia	9 (5,5)	4 (2,5)	13 (4,0)
Terapia podwójna	56 (34,4)	56 (35,0)	112 (34,7)
Terapia potrójna	98 (60,1)	100 (62,5)	198 (61,3)
Hemoglobina, g/dl	13,9±1,7	13,7±1,6	13,8±1,6
eGFR, ml/min/1,73 m ²	91,2±34,6	88,3±35,8	89,8±35,2
Odległość w 6MWT, m	397,6±84,3	404,7±80,6	401,1±82,4
NT-proBNP, pg/ml	1037,5±2498,6	1207,8±2694,4	1121,1±2593,8
PVR, dyn·sec·cm ⁻⁵	781,3±398,5	745,8±313,5	763,7±358,8
Rzut serca, l/min	4,9±1,3	4,8±1,2	4,8±1,2
Wskaźnik sercowy, l/min/m ²	2,7±0,6	2,7±0,6	2,7±0,6
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mm Hg	53,0±14,6	52,2±13,0	52,6±13,8
Ciśnienie w prawym przedsionku, mm Hg	8,0±4,3	8,5±4,5	8,2±4,4
Ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej, mm Hg	9,7±3,2	9,8±3,1	9,8±3,1

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

Parametr	Interwencja – Sotatercept	Placebo	Łącznie
Saturacja krwi żyłnej mieszanej, %	66,8±7,1	67,4±7,9	67,1±7,5

Wartości $\pm$ to średnie $\pm$ SD. Procenty mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenia.

¹ Informacja o rasie była raportowana przez pacjentów

² Wskaźnik BMI to masa ciała w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach.

³ Czas, jaki upłynął od rozpoznania nadciśnienia płucnego obliczono dodając 1 dzień do liczby dni od daty rozpoznania do daty uzyskania świadomej zgody (włączenia do badania), a następnie dzieląc wynik przez 365,25.

⁴ Klasy funkcjonalne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) mieszczą się w przedziale od I do IV, przy czym wyższe liczby wskazują na większe ograniczenia funkcjonalne.

⁵ Terapia podstawowa nie została wstępnie określona w protokole; zamiast tego pacjenci byli leczeni zgodnie z zaleceniami ich lekarzy i krajowymi wytycznymi. Leczenie obejmowało monoterapię, terapię podwójną lub terapię potrójną z kombinacjami antagonistów receptora endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy-5, rozpuszczalnych stymulatorów cyklicznej guanylanowej, analogów prostacykliny i agonistów receptora prostacykliny. Pacjenci, którzy otrzymywali terapię infuzyjną prostacykliną, byli dodatkowo włączani do jednej z pozostałych kategorii terapii.

⁶ Leczenie prostacykliną w postaci infuzji obejmuje podawany dożylnie epoprostenol i podawany dożylnie lub podskórnie treprostinil.

n – liczba badanych; N – populacja badana; NTproBNP – N-końcowy peptyd natriuretyczny typu pro-B; PVR – opór płucny naczyniowy (ang. *pulmonary vascular resistance*).

Tab. 64. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania PULSAR.

Parametr	Placebo (N=32)	Sotatercept 0,3 mg/kg mc. (N=32)	Sotatercept 0,7 mg/kg mc. (N=42)	Obie grupy leczone sotaterceptem (N=74)	Łącznie (N=106)
Płeć żeńska, n (%)	26 (81)	29 (91)	37 (88)	66 (89)	92 (87)
Wiek, lata	45,6±13,4	49,1±14,3	49,8±15,1	49,5±14,7	48,3±14,3
Rasa, n (%) ¹					
Biała	30 (94)	31 (97)	37 (88)	68 (92)	98 (92)

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

Parametr	Placebo (N=32)	Sotatercept 0,3 mg/kg mc. (N=32)	Sotatercept 0,7 mg/kg mc. (N=42)	Obie grupy leczone sotaterceptem (N=74)	Łącznie (N=106)
Czarna	0	1 (3)	3 (7)	4 (5)	4 (4)
Inna	2 (6)	0	2 (5)	2 (3)	4 (4)
Wskaźnik BMI ²	27,3±5,9	26,1±4,9	27,7±6,6	27,0±5,9	27,1±5,9
Czas od rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego, lata ³	7,7±5,5	7,8±6,0	7,7±5,6	7,7±5,7	7,7±5,6
Klasyfikacja nadciśnienia płucnego, n (%)					
Idiopatyczne	19 (59)	13 (41)	29 (69)	42 (57)	61 (58)
Dziedziczne	7 (22)	5 (16)	5 (12)	10 (14)	17 (16)
Związane z chorobą tkanki łącznej	3 (9)	9 (28)	6 (14)	15 (20)	18 (17)
Wywołane lekami lub toksynami	1 (3)	4 (12)	2 (5)	6 (8)	7 (7)
Związane ze skorygowanymi wrodzonymi przeciekami	2 (6)	1 (3)	0	1 (1)	3 (3)
Klasa czynnościowa WHO, n (%)⁴					
II	17 (53)	15 (47)	24 (57)	39 (53)	56 (53)
III	15 (47)	17 (53)	18 (43)	35 (47)	50 (47)
Leczenie podstawowe nadciśnienia płucnego, n (%)⁵					
Terapia infuzyjna prostacykliną	10 (31)	11 (34)	18 (43)	29 (39)	39 (37)
Monoterapia	3 (9)	3 (9)	4 (10)	7 (9)	10 (9)
Terapia podwójna	12 (38)	11 (34)	14 (33)	25 (34)	37 (35)
Terapia potrójna	17 (53)	18 (56)	24 (57)	42 (57)	59 (56)
Hemoglobina, g/dl	13,7±1,8	12,9±1,5	13,5±1,6	13,3±1,6	13,4±1,7

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

Parametr	Placebo (N=32)	Sotatercept 0,3 mg/kg mc. (N=32)	Sotatercept 0,7 mg/kg mc. (N=42)	Obie grupy leczone sotaterceptem (N=74)	Łącznie (N=106)
eGFR, ml/min/1,73 m ²	202,1±81,7	204,4±60,8	206,7±65,3	205,7±63,0	204,6±68,6
Odległość w 6MWT, m	409,1±63,9	385,9±88,7	397,6±91,6	392,5±89,9	397,5±83,0
NT-proBNP, pg/ml	870,2±1213,3	998,5±1267,1	870,5±1608,7	924,9±1465,2	908,2±1387,7
Odchylenie skurczowe od płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej – cm	1,8±0,37	1,8±0,24	1,8±0,37	1,8±0,32	1,8±0,34
PVR, dyn·sec·cm ⁻⁵	797,4±322,6	789,4±287,2	755,9±411,3	770,4±361,0	778,6±348,5
Wskaźnik sercowy, l/min/m ²	2,5±0,54	2,7±0,69	2,5±0,47	2,6±0,58	2,6±0,56
Rzut serca, l/min	4,6±0,83	4,6±1,1	4,6±1,0	4,6±1,1	4,6±0,98
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mm Hg	54,1±13,4	53,6±12,2	50,1±12,6	51,6±12,5	52,4±12,7
Ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej, mm Hg	10,4±3,0	10,7±3,1	10,0±3,1	10,3±3,1	10,3±3,1
Ciśnienie w prawym przedsionku, mm Hg	9,4±5,6	7,9±3,3	7,1±3,8	7,5±3,6	8,1±4,3

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

Parametr	Placebo (N=32)	Sotatercept 0,3 mg/kg mc. (N=32)	Sotatercept 0,7 mg/kg mc. (N=42)	Obie grupy leczone sotaterceptem (N=74)	Łącznie (N=106)
----------	-------------------	--	--	---	--------------------

Wartości $\pm$ to średnie $\pm$ SD. Procenty mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenia.

¹ Informacja o rasie była raportowana przez pacjentów

² Wskaźnik BMI to masa ciała w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach.

³ Czas, jaki upłynął od rozpoznania nadciśnienia płucnego obliczono dodając 1 dzień do liczby dni od daty rozpoznania do daty uzyskania świadomej zgody (włączenia do badania), a następnie dzieląc wynik przez 365,25.

⁴ Klasy funkcjonalne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) mieszczą się w przedziale od I do IV, przy czym wyższe liczby wskazują na większe ograniczenia funkcjonalne.

⁵ Terapia podstawowa nie została wstępnie określona w protokole; zamiast tego pacjenci byli leczeni zgodnie z zaleceniami ich lekarzy i krajowymi wytycznymi. Leczenie obejmowało monoterapię, terapię podwójną lub terapię potrójną z kombinacjami antagonistów receptora endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy-5, rozpuszczalnych stymulatorów cyklicznej guanylanowej, analogów prostacykliny i agonistów receptora prostacykliny. Pacjenci, którzy otrzymywali terapię infuzyjną prostacykliną, byli dodatkowo włączani do jednej z pozostałych kategorii terapii.

n – liczba badanych; N – populacja badana; NTproBNP – N-końcowy peptyd natriuretyczny typu pro-B; PVR – opór płucny naczyniowy (ang. *pulmonary vascular resistance*).

Tab. 65. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania SOTERIA.

Charakterystyka wyjściowa		Wszyscy uczestnicy (N=426)
Wiek, lata	Mediana (zakres)	49,0 (18; 83)
Płeć, n (%)	Płeć żeńska	348 (81,7)
	Płeć męska	78 (18,3)
Rasa, n (%)*	Biała	380 (89,2)
	Czarna lub Afroamerykańska	9 (2,1)
	Azjatycka	9 (2,1)

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

Charakterystyka wyjściowa		Wszyscy uczestnicy (N=426)
	Inna	20 (4,7)
Czas od diagnozy PAH*, lata	Mediana (zakres)	7,88 (0,5; 39,0)
Klasyfikacja PAH WHO, n (%)	Idiopatyczne	247 (58,0)
	Dziedziczne	69 (16,2)
	Wywołane lekami lub toksynami	15 (3,5)
	Związane z chorobą tkanki łącznej	75 (17,6)
	Związane z skorygowanymi wrodzonymi przeciekami	17 (4,0)
Klasa czynnościowa WHO, n (%)	I	41 (9,6)
	II	242 (56,8)
	III	118 (27,7)
	IV	25 (5,9)
Podstawowa terapia PAH, n (%)*	Monoterapia	16 (3,8)
	Podwójna terapia	170 (39,9)
	Potrójna terapia	238 (55,9)

*Brak informacji na temat rasy (n=8), czasu od diagnozy PAH (n=3), klasyfikacji PAH (n=3) i leczenia stosowanego w leczeniu PAH (n=2).

n – liczba badanych; N – populacja badana; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

21.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 66, Tab. 67 i Tab. 68 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniach STELLAR, PULSAR oraz SOTERIA.

Tab. 66. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu STELLAR

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc.	Sotatercept lub placebo (sól fizjologiczną) podawano w zastrzykach podskórnych co 21 dni. Sotatercept podawano w dawce początkowej 0,3 mg na kilogram masy ciała podczas pierwszej wizyty i zwiększano do dawki docelowej 0,7 mg na kilogram masy ciała podczas drugiej wizyty (dzień 21., z przedziałem czasowym ± 3 dni). Pacjenci nadal otrzymywali dawkę 0,7 mg na kilogram masy ciała przez cały okres trwania badania, chyba że zgodnie z protokołem konieczne było jej zmniejszenie.	Bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w momencie włączenia i co 3 tygodnie przez 24 tygodnie badania. Zdarzenia niepożądane rejestrowano od podpisania świadomej zgody do ostatniej wizyty w badaniu. Zareportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły do 56. dnia włącznie po podaniu ostatniej dawki sotaterceptu lub placebo; zdarzenia te obserwowano do momentu powrotu do punktu wyjścia badania przesiewowego, ustąpienia lub do daty odcięcia danych. Poważne zdarzenia niepożądane obserwowano do ustąpienia lub do momentu uznania zdarzenia za przewlekłe lub stabilne.
Placebo		

Tab. 67. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu PULSAR

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc.	Wstrzyknięcie podskórne co 21 dni.	Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia oceniane były co 3 tygodnie przez okres 24 tygodni.
Sotatercept w dawce 0,3 mg/kg mc.		Zdarzenia niepożądane rejestrowano od momentu wykonania badań przesiewowych do 8 tygodni od zakończenia leczenia.
Placebo		Pacjenci, którzy ukończyli terapię w ramach badania randomizowanego, kontynuowali leczenie w trakcie 18-miesięcznego badania przedłużonego. Rejestrację zdarzeń niepożądanych kontynuowano w trakcie badania przedłużonego.

Tab. 68. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu SOTERIA

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc.	Wstrzyknięcie podskórne co 21 dni.	Badanie jest obecnie w toku, aktualnie dostępne są wyniki z pierwszego roku analizy z datą odcięcia 08.12.2023.

21.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach STELLAR, PULSAR i SOTERIA włączonych do analizy przedstawiono poniżej (por. Tab. 69).

Tab. 69. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach STELLAR i PULSAR

Badanie	Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia
STELLAR	Zgodnie z kryteriami określonymi w protokole, 13 pacjentów (3 [1,8%] w grupie sotaterceptu i 10 [6,2%] w grupie placebo) przerwało leczenie w trakcie 24-tygodniowego okresu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie było żadnych przerw z powodu trombocytopenii lub zwiększonego poziomu hemoglobiny. Dwóch pacjentów (1,2%) w grupie sotaterceptu i siedmiu pacjentów (4,4%) w grupie placebo zmarło do daty odcięcia danych.
PULSAR	1. W grupie przyjmującej sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc.: a. wzrost poziomu hemoglobiny powyżej 18 g/dl i wykonanie flebotomii – 2 pacjentów; b. wystąpienie małopłytkowości – 1 pacjent; c. wycofanie zgody na leczenie – 1 pacjent; d. zgon z powodu zatrzymania akcji serca – 1 pacjent. 2. W grupie przyjmującej sotatercept w dawce 0,3 mg/kg mc.: a. wzrost poziomu hemoglobiny powyżej 18 g/dl i wykonanie flebotomii – 1 pacjent. 3. W grupie placebo: a. wycofanie zgody na leczenie – 1 pacjent; b. wystąpienie zdarzeń niepożądanych – 1 pacjent.
SOTERIA	Do daty odcięcia 08.12.2023 łącznie 11 (2,6%) pacjentów doświadczyło poważnego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, a 12 (2,8%) pacjentów doświadczyło poważnego zdarzenia niepożądanego zakończonego zgonem.

21.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 70.

Tab. 70. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne)

Badanie	Punkty końcowe
STELLAR	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6-MWT) w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, Drugorzędowe punkty końcowe testowane hierarchicznie w następującej kolejności: - wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia mierzona odsetkiem pacjentów spełniających wszystkie trzy kryteria w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych: - poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) [wzrost o ≥ 30 m], - poprawa poziomu NT-proBNP [spadek o $\geq 30\%$] lub utrzymanie bądź osiągnięcie poziomu NT-proBNP < 300 pg na mililitr oraz - poprawa klasy czynnościowej WHO lub utrzymanie klasy II, - zmiana oporu naczyniowego płuc w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, - zmiana poziomu N-końcowego natriuretycznego peptydu pro-B w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, - poprawa klasy czynnościowej WHO w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, - czas do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego rozumianego 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 (≥ 24 godziny) - Pogorszenie nadciśnienia tętniczego płucnego zdefiniowane jako wystąpienie obu następujących zdarzeń w dowolnym momencie, nawet

Badanie	Punkty końcowe
	jeśli rozpoczęły się w różnym czasie, w porównaniu do ich wartości wyjściowych: • Pogorszenie klasy czynnościowej WHO • Zmniejszenie dystansu 6-minutowego marszu o $\geq 15\%$ potwierdzone dwoma testami wykonanymi w odstępie co najmniej 4 godzin, ale nie dłuższym niż 1 tydzień ○ niski wynik we francuskiej skali ryzyka zdefiniowany 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. <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 Wszystkie punkty końcowe zostały ocenione w 24. tygodniu, z wyjątkiem czasu do zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego, który oceniano, gdy ostatni pacjent ukończył wizytę w 24. tygodniu.
PULSAR	Pierwszorzędowy punkt końcowy: ○ zmiana oporu naczyniowego płuc w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej Drugorzędowe punkty końcowe testowane hierarchicznie w następującej kolejności: ○ 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) ○ 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) ○ zmiana w skurczowym przemieszczeniu płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej ○ zmiana klasy czynnościowej WHO w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej, również oceniana co 3 tygodnie ○ poprawa stanu klinicznego w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej ○ Pogorszenie stanu klinicznego w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej

Badanie	Punkty końcowe
	○ Zmiana jakości życia w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej (CAM-PHOR2 i SF-363) ○ Ocena bezpieczeństwa i tolerancji na podstawie zdarzeń niepożądanych, klinicznych wartości laboratoryjnych, parametrów życiowych i elektrokardiogramów ○ Farmakokinetyka populacji
	Pierwszorzędowe punkty końcowe: ○ Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane (AE) AE to każde niepożądane zdarzenie medyczne u uczestnika badania klinicznego, któremu podano lek badany, które niekoniecznie ma związek przyczynowy z tym leczeniem. Liczba uczestników, u których wystąpiło AE, będzie raportowana. Horyzont czasowy: do około 50 miesięcy ○ Liczba uczestników, u których przerwano leczenie w ramach badania z powodu AE AE to każde niepożądane zdarzenie medyczne u uczestnika badania klinicznego, któremu podano lek badany, które niekoniecznie ma związek przyczynowy z tym leczeniem. Liczba uczestników, u których przerwano leczenie w ramach badania z powodu AE, będzie raportowana. Horyzont czasowy: do około 50 miesięcy ○ Liczba uczestników z wykrywalnymi przeciwciałami przeciwlekowymi (ADA) ADA zostaną wykryte w surowicy. Zostanie przedstawiona liczba uczestników z wykrywalnymi ADA. Horyzont czasowy: do około 50 miesięcy ○ Parametry laboratoryjne (hematologia): Stężenie czerwonych krwinek, białych krwinek, płytek krwi, hemoglobiny i hematokrytu Próbkę krwi zostaną pobrane w celu określenia stężenia czerwonych krwinek, białych krwinek, płytek krwi, hemoglobiny i hematokrytu w wyznaczonych punktach czasowych. Horyzont czasowy: do około 50 miesięcy ○ 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 Pobrane zostaną próbki krwi w celu określenia stężenia mocznika, kreatyniny, całkowitej bilirubiny, bezpośredniej bilirubiny, aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy alkalicznej (ALP, sodu, potasu, chlorku, wapnia, fosforu, glukozy, magnezu, dwutlenku węgla i albuminy w wyznaczonych punktach czasowych przez okres do około 50 miesięcy. ○ Parametry laboratoryjne: Stężenie hormonu folikulotropowego (FSH)

Badanie	Punkty końcowe
	Pobrane zostaną próbki krwi w celu określenia stężenia poziomu FSH w wyznaczonych punktach czasowych przez okres do około 50 miesięcy. Horyzont czasowy: do około 50 miesięcy ○ Zmiana masy ciała od wartości początkowej Zmiana masy ciała od wartości początkowej będzie zgłaszana w wyznaczonych punktach czasowych. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy. ○ Zmiana ciśnienia krwi od wartości początkowej Zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego od wartości początkowej będzie zgłaszana w wyznaczonych punktach czasowych. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy. ○ Zmiana elektrokardiogramu (EKG) od wartości początkowej Zmiana EKG (12-odprowadzeniowego) od wartości początkowej w celu określenia odstępu QTcF będzie zgłaszana w wyznaczonych punktach czasowych. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy. Drugorzędowe punkty końcowe: ○ Zmiana w stosunku do wartości początkowej w teście 6-minutowego marszu (6MWT) dystans 6MWT to dystans pokonany w ciągu 6 minut jako miara wydolności funkcjonalnej. Oceniono go za pomocą 6-minutowego testu marszu (6MWT). Zmiana w stosunku do wartości początkowej w 6MWT będzie raportowana. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy. ○ Zmiana w stosunku do wartości początkowej w poziomach N-końcowego pro-hormonu typu B (NT-proBNP) NT-proBNP to krążący biomarker, który odzwierciedla rozciąganie mięśnia sercowego. Zmiana w stosunku do wartości początkowej w poziomie NT-proBNP będzie raportowana. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy. ○ 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) Uczestnicy, u których nastąpiła poprawa w skali WHO FC, zostali sklasyfikowani jako „Poprawa”, „Brak zmian” i „Pogorszenie”. Poprawa = zmniejszenie FC, pogorszenie = wzrost FC i brak zmian = brak zmian w FC. Zgłoszona zostanie zmiana w stosunku do wartości początkowej w odsetku uczestników, u których nastąpiła poprawa w skali WHO FC. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy. ○ 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. ○ Całkowite przeżycie (OS)

Badanie	Punkty końcowe
	Całkowite przeżycie jest definiowane jako czas od rozpoczęcia pierwszego leczenia sotaterceptem w badaniu macierzystym indywidualnego uczestnika lub w tym badaniu, jeśli uczestnik w całości przyjmował placebo w badaniu macierzystym, do daty zgonu w tym badaniu, niezależnie od rzeczywistej przyczyny zgonu uczestnika. Horyzont czasowy: do około 116 miesięcy ○ Niski wynik we francuskiej skali ryzyka. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy ○ 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 odczuwane przez uczestnika. Horyzont czasowy: do około 48 miesięcy

6MWT – test 6-minutowego marszu; eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; PCWP – ciśnienie zaklinowania; PVR – opór naczyniowy płuc; RHC – cewnikowanie prawostronne serca; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

21.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 71 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badań STELLAR, PULSAR i SOTERIA.

Tab. 71. Randomizacja i zaślepienie badań STELLAR i PULSAR.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
STELLAR	Pacjentów zakwalifikowanych do badania stratyfikowano zgodnie z wyjściową klasą czynnościową WHO (II lub III) i lečeniem podstawowym nadciśnienia płucnego (monoterapia, terapia podwójna lub terapia potrójna). Następnie przydzielono ich losowo w stosunku 1:1, przy użyciu komputerowego systemu odpowiedzi interaktywnej, do otrzymywania sotaterceptu lub placebo w skojarzeniu ze stabilną terapią podstawową.	podwójnie zaślepione
PULSAR	Początkowo pacjenci byli stratyfikowani zgodnie z wyjściową klasą funkcjonalną WHO i zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 przez interaktywny system odpowiedzi do jednej z trzech grup: placebo, sotatercept w dawce 0,3 mg/kg mc. lub sotatercept w dawce 0,7 mg/kg mc. Podczas badania stosunek randomizacji zmieniono na 3:3:4, aby zwiększyć moc statystyczną w odniesieniu do grupy sotaterceptu 0,7 mg; w momencie tej zmiany włączono 7 pacjentów. Ocena efektów była zaślepiona, a wyniki analizowano w laboratorium centralnym.	podwójnie zaślepione
SOTERIA	brak	brak

NYHA – New York Heart Association.

21.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 72 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania STELLAR.

Tab. 72. Cel badania i typ analizy badania STELLAR.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
STELLAR	Brak danych dotyczących hipotezy zerowej.	Wielkość próby określono przy użyciu szacunków efektów leczenia z poprzednich badań. Moc statystyczna dla głównego punktu końcowego (zmiana dystansu 6-minutowego marszu) wynosiła około 96% w teście Wilcozona, przy założeniu współczynnika randomizacji 1:1, dwustronnego współczynnika błędu typu I wynoszącego 0,05, różnicy między grupami wynoszącej 25 m (grupa sotaterceptu minus grupa placebo), odchylenia standardowego wynoszącego 50 m i 121 pacjentów w grupie. Wszystkie obliczenia wielkości próby przeprowadzono przy użyciu oprogramowania nQuery (Statistical Solutions). Wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (intention-to-treat), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji. Wstępnie określona analiza głównego punktu końcowego wykorzystwała test Wilcozona. Szacowaną zmianę lokalizacji estymatora Hodgesa-Lehmanna określającą różnicę między grupami z 95% przedziałem ufności obliczono z odpowiadającą wartością P z testu Wilcozona. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa, zdefiniowanej jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę sotaterceptu lub placebo. Wyniki bezpieczeństwa podsumowano za pomocą statystyk opisowych. W przypadku wybranych danych dotyczących bezpieczeństwa 95% przedziały ufności dla różnicy między grupami zostały podane przy użyciu metody Miettinen i Nurminen.
PULSAR	Badanie miało na celu potwierdzenie przewagi sotaterceptu nad placebo w zakresie skuteczności (analiza typu superiority)	Obliczenia wielkości próby dla badania zostały oparte na następujących założeniach: średni wyjściowy ($\pm$SD) opór naczyniowy płuc wynoszący 800 ± 400 dyn·sec·cm⁻⁵; 30% redukcja średniego oporu naczyniowego płuc (240 dyn·sec·cm⁻⁵) po 24 tygodniach w grupach sotaterceptu i brak zmian w grupie placebo; jednostronny poziom alfa wynoszący 0,10 i 80% moc wykrywania różnic między grupami; oraz wskaźniki rezygnacji wynoszące 15% w grupie placebo, 15% w grupie sotaterceptu 0,3 mg i 35% w grupie sotaterceptu 0,7 mg. Szacowany wskaźnik rezygnacji w grupie sotaterceptu 0,7 mg był wyższy ze względu na potencjalne wzrosty hemoglobiny, jak ustalono na podstawie modelowania farmakokinetycznego. Na podstawie tych założeń oszacowano wielkość próby

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		około 100 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:3:4 do trzech grup. Wszystkie analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Główny punkt końcowy analizowano przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA), przy czym współczynnik randomizacji i wartość bazowa były zmiennymi współzależnymi. Najpierw porównano grupę sotaterceptu 0,7 mg z grupą placebo, a następnie porównano grupę sotaterceptu 0,3 mg z grupą placebo. W celu uwzględnienia wpływu brakujących danych na wyniki dla wszystkich głównych i drugorzędnych punktów końcowych skuteczności, które oceniano jako zmienne ciągłe, zastosowano metodę wielokrotnej imputacji. Pozostałe punkty końcowe podsumowano przy użyciu statystyki opisowej i w stosownych przypadkach przeanalizowano przy użyciu modelu ANCOVA. Dwustronne wartości p przedstawiono dla głównego punktu końcowego; nie przedstawiono wartości p dla drugorzędnych i innych punktów końcowych. Przeprowadzono analizy wrażliwości głównego i kluczowych drugorzędnych punktów końcowych.
SOTERIA	Brak danych dotyczących hipotezy zerowej.	Brak danych opisujących dokładnie typ przeprowadzonej analizy (wyniki badania nie zostały jeszcze opublikowane w formie pełnotekstowej ani na stronie clinicaltrials.gov). Odnaleziono informacje odnoszące się do analizy OS: zastosowanie zasady ITT obejmuje cenzurowanie ramienia placebo pod koniec okresu stosowania placebo, co skutkuje tzw. błędem selekcji. W związku z tym zbadano metody, które pozwalają na dostosowanie się do zmiany leczenia (tj. zamiast cenzurowania) i zapewniają bardziej wiarygodną ocenę skuteczności z uwzględnieniem ramion sotaterceptu i placebo z badania STELLAR: • Dwuetapowa korekta • Odwrotne prawdopodobieństwo ważenia cenzurującego (IPCW) • Modele RPSFT (rank preserving structural failure time) RPSFT uwzględnia zmianę leczenia poprzez oszacowanie czasu przeżycia, który zostałby zaobserwowany, gdyby zmiana leczenia nie nastąpiła. W przeciwieństwie do dwuetapowej korekty i IPCW, oszacowania efektów nie są podatne na zwiększony błąd ze względu na proporcje populacji.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		Podczas wykonywania RPSFT przeżycie jest dzielone na dwa segmenty dla każdego uczestnika: (1) czas spędzony na otrzymywaniu eksperymentalnego leczenia i (2) czas spędzony bez jego otrzymywania; definiowane przez czas rozpoczęcia i zakończenia leczenia dla każdego uczestnika. Metoda opiera się na dwóch kluczowych założeniach: 1. Gdyby żaden uczestnik w żadnej grupie badawczej nie otrzymał eksperymentalnego leczenia, średni czas przeżycia w obu grupach byłby równy, ponieważ obie grupy zostały utworzone poprzez randomizację 2. Niezależnie od grupy leczonej uczestnicy otrzymują taki sam stopień korzyści, określany jako „wspólny efekt leczenia”. W związku z tym przeżycie jest prostą funkcją czasu trwania leczenia i jego braku oraz efektu leczenia i jest metodą odpowiednią do zastosowania w przypadku STELLAR.

21.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 73 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach STELLAR, PULSAR i SOTERIA.

Tab. 73. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach STELLAR i PULSAR

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
STELLAR	wszystkie	Przeprowadzono dodatkową analizę post hoc dla ciągłych pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, w której dane brakujące w 24. tygodniu z powodu zgonu nie zostały przypisane w analizie, a dane brakujące w 24. tygodniu z powodu pogorszenia stanu klinicznego niezakończonych zgonem zostały przypisane jako ogólna średnia zmiana od wartości początkowej w 24. tygodniu wśród pacjentów dla których zebrano wyniki.
PULSAR	wszystkie	W celu uwzględnienia wpływu brakujących danych na wyniki dla wszystkich głównych i drugorzędnych punktów końcowych skuteczności, które oceniano jako zmienne ciągłe, zastosowano metodę wielokrotnej imputacji. Inne punkty końcowe zostały podsumowane przy użyciu statystyki opisowej i w stosownych przypadkach przeanalizowane przy użyciu modelu ANCOVA. Przeprowadzono analizy wrażliwości pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Podstawowe założenie normalności rozkładu dla ANCOVA zostało przetestowane

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

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
		przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Jeśli założenie normalności zostało odrzucone, wykorzystano analizę Hodgesa-Lehmana do przedstawienia wartości przesunięcia lokalizacji.
SOTERIA	Brak danych	

22 Aneks 9. Istotność kliniczna punktów końcowych analizy

W poniższej tabeli przedstawiono klinicznie istotne punkty końcowe z badania STELLAR wraz z ich opisem.

Tab. 74. Klinicznie istotne punkty końcowe w badaniu STELLAR

Punkt końcowy	Opis
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
6MWT	6MWT (test 6-minutowego marszu) jest zwalidowanym i klinicznie istotnym wskaźnikiem zdolności wysiłkowej oraz funkcjonalnej, który jest znacząco ograniczony w nadciśnieniu płucnym (PAH) i świadczy o większym obciążeniu chorobą. Poprawa o 33 metry w 6MWT jest uznawana za minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID), przynoszącą znaczące korzyści pacjentom z PAH.
Drugorzędowe punkty końcowe	
Czas do pogorszenia klinicznego	Czas do pogorszenia klinicznego jest kompleksowym wskaźnikiem istotnych klinicznie zdarzeń wpływających na stan zdrowia pacjentów z PAH i stanowi bezpośrednią miarę progresji choroby.
Wynik we francuskiej skali ryzyka	Algorytmy oceny ryzyka są zwalidowanymi predyktorami śmiertelności i są zalecane w wytycznych do monitorowania i leczenia pacjentów z PAH. Uproszczony francuski wskaźnik ryzyka jest zwalidowanym narzędziem oceny statusu ryzyka opartym na nieinwazyjnych parametrach i wykazano, że ma wartość prognostyczną w ocenie przeżycia.
Klasa czynnościowa WHO	Klasa czynnościowa WHO to zwalidowany system klasyfikacji stosowany rutynowo w praktyce klinicznej do zarządzania pacjentami z PAH. Jest bezpośrednią miarą zaawansowania choroby oraz predyktorem wyników leczenia.
Wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia (MCI)	MCI to rygorystyczny punkt końcowy, który wymaga jednoczesnych klinicznie istotnych popraw w zakresie 6MWT (test 6-minutowego marszu), klasy czynnościowej WHO oraz NT-proBNP (markera biochemicznego). MCI lepiej przewiduje rokowanie pacjentów z PAH niż pojedyncze punkty końcowe.
PAH-SYMPACT	PAH-SYMPACT to zwalidowana miara objawów i wpływu PAH na codzienne życie, opracowana zgodnie z wytycznymi FDA.
NT-proBNP	NT-proBNP jest wskaźnikiem funkcji serca o wartości prognostycznej dla ryzyka wystąpienia zdarzeń klinicznych.
Hemodynamika	Redukcja PVR (oporu naczyniowego płuc) koreluje ze zmniejszeniem ciężkości choroby.

6MWT – test 6-minutowego marszu; MCI – wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia; NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pro-B; PVR – opór naczyniowy płuc; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

23 Aneks 10. Kwestionariusz PAH-SYMPACT

Tab. 75. Kwestionariusz PAH-SYMPACT

Pytanie	Odpowiedź				
W ciągu ostatnich 24 godzin:	Nie	Tak			
Czy korzystałeś z tlenu?					
W ciągu ostatnich 24 godzin:	0 (żadnych objawów)	1 (łagodne)	2 (umiarkowane)	3 (ciężkie)	4 (bardzo ciężkie)
„Jak oceniasz swoją duszność?”					
„Jak oceniasz swoje zmęczenie?”					
„Jak oceniasz swój brak energii?”					
„Jak oceniasz obrzęk kostek lub nóg?”					
„Jak oceniasz obrzęk w okolicy brzucha?”					
„Jak oceniasz swój kaszel?”					
„Jak oceniasz swoje kołatanie serca (trzepotanie serca)?”					
W ciągu ostatnich 7 dni:	Tak, bez żadnych trudności	Tak, z niewielkimi trudnościami	Tak, z pewnymi trudnościami	Tak, z dużymi trudnościami	Nie, w ogóle nie mogę
„Czy potrafiłeś chodzić powoli po płaskiej powierzchni?”					
„Czy potrafiłeś chodzić szybko po płaskiej powierzchni?”					
„Czy byłeś w stanie chodzić pod górę?”					
„Czy byłeś w stanie przetranszować rzeczy?”					
„Czy byłeś w stanie wykonywać lekkie prace domowe w domu?”					

Pytanie	Odpowiedź				
„Czy byłeś w stanie samodzielnie się umyć lub ubrać?”					
W ciągu ostatnich 7 dni ...	Wcale nie	Trochę	Umiarkowanie	Dość mocno	Bardzo
„Jak bardzo potrzebowałeś pomocy innych?”					
W ciągu poprzednich 7 dni:	Tak, bez żadnych trudności	Tak, z niewielkimi trudnościami	Tak, z pewnymi trudnościami	Tak, z dużymi trudnościami	Nie, w ogóle nie potrafię
„Czy potrafiłeś jasno myśleć?”					
W ciągu poprzednich 7 dni:	Wcale nie	Trochę	Umiarkowanie	Bardzo	Niezwykłe
„Jak smutny się czułeś?”					
„Jak bardzo się martwiłeś?”					
„Jak bardzo byłeś sfrustrowany?”					

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	14
Rys. 2 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania wtórne (diagram PRISMA).	18
Rys. 3 Zmiana PVR - analiza Nasrollahizadeh 2023	25
Rys. 4 Zmiana NT-proBNP – analiza Nasrollahizadeh 2023	25
Rys. 5 Poprawa klasy czynnościowej WHO – analiza Nasrollahizadeh 2023.....	26
Rys. 6 Zmiana dystansu w 6-MWT - analiza Uddin 2024.	31
Rys. 7 Poprawa klasy czynnościowej WHO - analiza Uddin 2024.	31
Rys. 8 Zmiana PVR - analiza Uddin 2024.	31
Rys. 9 Zmiana poziomu NT-proBNP - analiza Uddin 2024.	32
Rys. 10 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).	40
Rys. 11 Populacja badania STELLAR z podziałem na klasę czynnościową WHO oraz przyjmowane leczenie podstawowe.....	48
Rys. 12 Schemat badania STELLAR	50
Rys. 13 Czas do wystąpienia zgonu lub niezakończony zgonem pogorszenia klinicznego	66
Rys. 14 Projekt badania SOTERIA	92
Rys. 15 Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych* w skuteczności klinicznej w 6MWD (A), NT-proBNP (B), WHO-FC II (C) i francuskiej skali ryzyka (D).....	98
Rys. 16 Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas przyjmowania interwencji bądź placebo w badaniu STELLAR (populacja bezpieczeństwa)	101
Rys. 17 Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas obserwacji w badaniu STELLAR (populacja FAS).....	101
Rys. 18 Analiza całkowitego przeżycia w badaniach STELLAR i SOTERIA bez uwzględnienia zmiany leczenia na sotatercept w grupie placebo	103
Rys. 19 Analiza całkowitego przeżycia w badaniach STELLAR i SOTERIA z uwzględnieniem zmiany leczenia na sotatercept w grupie placebo, bez ponownego cenzurowania .	106
Rys. 20 Analiza całkowitego przeżycia w badaniach STELLAR i SOTERIA z uwzględnieniem zmiany leczenia na sotatercept w grupie placebo oraz ponownego cenzurowania .	109
Rys. 21 Przewidywana łączna liczba hospitalizacji w okresie 30 lat.....	116
Rys. 22 Dystrybucja pacjentów w 6 stanach ryzyka w 30-letnim horyzoncie czasowym po natychmiastowym rozpoczęciu leczenia sotaterceptem	116
Rys. 23 Dystrybucja pacjentów w 6 stanach ryzyka w 30-letnim horyzoncie czasowym po 2-letnim opóźnieniu rozpoczęcia leczenia sotaterceptem	117

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

Rys. 24 Punkt końcowy - czas do pierwszego zdarzenia chorobowości-śmiertelności z podziałem na klasy funkcyjne 127

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOs	11
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu	20
Tab. 3. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2	23
Tab. 4. Zdarzenia niepożądane - analiza Nasrollahizadeh 2023.....	26
Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 07.04.2025 r.	41
Tab. 6. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 07.04.2025 r.	42
Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>euclinicaltrials.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 07.04.2025 r.	44
Tab. 8. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy	45
Tab. 9. Leki przyjmowane przez pacjentów z PAH w ramach monoterapii, terapii dwulekowej oraz trójkowej w badaniu STELLAR.....	48
Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji.....	52
Tab. 11. Ocena jakości badań jednoramiennych dla interwencji wg NICE.	53
Tab. 12. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT w badaniu STELLAR	57
Tab. 13. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT - analiza post-hoc	58
Tab. 14. Wieloskładnikowa poprawa stanu zdrowia w badaniu STELLAR.....	60
Tab. 15. Zmiana oporu naczyniowego płuc w badaniu STELLAR.....	61
Tab. 16. Zmiana oporu naczyniowego płuc - analiza post-hoc.....	62
Tab. 17. Poprawa klasy czynnościowej WHO w badaniu STELLAR.....	63
Tab. 18. Zmiana poziomu NT-proBNP w badaniu STELLAR	64
Tab. 19. Zmiana poziomu NT-proBNP - analiza post-hoc	65
Tab. 20. Zgon lub pogorszenie stanu klinicznego w badaniu STELLAR	67
Tab. 21. Niski wynik we francuskiej skali ryzyka w badaniu STELLAR	69
Tab. 22. Zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT w badaniu STELLAR.....	70
Tab. 23. Zmiany wyników w kwestionariuszu PAH-SYMPACT w badaniu STELLAR - analiza post-hoc	71
Tab. 24. Zmiana oporu naczyniowego płuc w badaniu PULSAR	74
Tab. 25. Zmiana oporu naczyniowego płuc - analiza wrażliwości.....	74
Tab. 26. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT w badaniu PULSAR	75
Tab. 27. Zmiana wyniku podstawowego 6-MWT - analiza wrażliwości	75
Tab. 28. Zmiana poziomu NT-proBNP w badaniu PULSAR	76

Tab. 29. Przesunięcie skurczowe od płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej w badaniu PULSAR.	76
Tab. 30. Poprawa klasy czynnościowej WHO w badaniu PULSAR.....	77
Tab. 31. Pogorszenie stanu klinicznego w badaniu PULSAR	78
Tab. 32. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu STELLAR w 24. tygodniu analizy	81
Tab. 33. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu STELLAR do daty odcięcia (26 sierpnia 2022)	83
Tab. 34. Wyniki dotyczące przestrzegania schematu leczenia w badaniu STELLAR.....	85
Tab. 35. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu STELLAR do daty odcięcia 06 grudnia 2022 r.	87
Tab. 36. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PULSAR w 24. tygodniu analizy	90
Tab. 37. Ogólne wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu SOTERIA.....	93
Tab. 38. Zdarzenia szczególnego zainteresowania klinicznego w badaniu SOTERIA	95
Tab. 39. Podsumowanie zdarzeń pogorszenia klinicznego w badaniu SOTERIA	97
Tab. 40. Analiza całkowitego przeżycia w badaniach STELLAR i SOTERIA bez uwzględnienia zmiany leczenia na sotatercept w grupie placebo	102
Tab. 41. Analiza całkowitego przeżycia w badaniach STELLAR i SOTERIA z uwzględnieniem zmiany leczenia na sotatercept w grupie placebo.....	104
Tab. 42. Analiza całkowitego przeżycia w badaniach STELLAR i SOTERIA z uwzględnieniem zmiany leczenia na sotatercept w grupie placebo.....	107
Tab. 43. Podsumowanie TEAE w fazie przedłużonej badania PULSAR.....	110
Tab. 44. Najczęściej zgłaszane ($\geq 10\%$) zdarzenia niepożądane w fazie przedłużonej badania PULSAR	111
Tab. 45. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności w fazie przedłużonej badania PULSAR.....	113
Tab. 46. Wyniki analizy podstawowej w badaniu McLaughlin 2024b	118
Tab. 47 Skrócony opis charakterystyki pacjentów z badania ZENITH.	121
Tab. 48 Składowe głównego punktu końcowego.*	122
Tab. 49 Punkty końcowe oceniane w badaniu ZENITH - wyniki dla populacji łącznej w klasie funkcyjnej WHO III oraz IV.	124
Tab. 50 Zdarzenia niepożądane pacjentów z badania ZENITH	127
Tab. 51. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej sotaterceptu w porównaniu z placebo	134
Tab. 52. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa sotaterceptu w porównaniu z placebo (Hooper 2023).	136
Tab. 53. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa sotaterceptu w porównaniu z placebo (z datą odcięcia 06.12.2022).	137

Tab. 54. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 03.04.2025 r.	139
Tab. 55. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania 03.04.2025 r.	139
Tab. 56. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 03.04.2025 r.	139
Tab. 57. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania	141
Tab. 58. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	142
Tab. 59. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.....	143
Tab. 60. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.....	145
Tab. 61. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT	148
Tab. 62. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy	159
Tab. 63. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania STELLAR.	166
Tab. 64. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania PULSAR.	168
Tab. 65. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania SOTERIA.	171
Tab. 66. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu STELLAR	173
Tab. 67. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu PULSAR.....	173
Tab. 68. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu SOTERIA.....	173
Tab. 69. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach STELLAR i PULSAR.....	174
Tab. 70. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	175
Tab. 71. Randomizacja i zaślepienie badań STELLAR i PULSAR.....	179
Tab. 72. Cel badania i typ analizy badania STELLAR.....	180
Tab. 73. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach STELLAR i PULSAR	182
Tab. 74. Klinicznie istotne punkty końcowe w badaniu STELLAR	184
Tab. 75. Kwestionariusz PAH-SYMPACT	185

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Sotatercept 2025** Będowska A., Jakubczyk M., Niewada M. Winrevair® (sotatercept) w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analiza problemu decyzyjnego, 2025
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 06.04.2021r.
- COMPERA 2025** <https://www.compera.org/>, ostatni dostęp: 02.01.2025 r.
- Demir 2015** Demir R, Küçüköglü MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol*. 2015 Mar;15(3):249-54. doi: 10.5152/akd.2015.5834. PMID: 25880178; PMCID: PMC5337064.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 22.11.2024 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 22.11.2024 r
- Humbert 2025** Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Moles VM, Savale L, Vizza CD, Rosenkranz S, Shi Y, Miller B, Mackenzie HS, Kim SS, Loureiro MJ, Patel MJ, Koglin J, Cornell AG, Hoeper MM; ZENITH Trial Investigators. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *N Engl J Med*. 2025 Mar 31. doi: 10.1056/NEJMoa2415160. Epub ahead of print. PMID: 40167274.
- McLaughlin 2024a**
- McLaughlin 2024b** McLaughlin V, Alsumali A, Liu R, Klok R, Martinez EC, Nourhussein I, Bernotas D, Chevure J, Pausch C, De Oliveira Pena J, Lautsch D, Hoeper MM. Population Health Model Predicting the Long-Term Impact of Sotatercept on Morbidity and Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *Adv Ther*. 2024 Jan;41(1):130-151. doi: 10.1007/s12325-023-02684-x. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37851297; PMCID: PMC10796519.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>, ostatni dostęp: 22.11.2024 r
- Merck 2023**
- Preston 2023** Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, et al. OA739 A long-term follow-up study of sotatercept for pulmonary arterial hypertension (PAH). presented at: European Respiratory Society (ERS) International Congress; 2023; Milan, Italy. Accessed 10th October 2023
- Preston 2025** Preston I. R., Badesch D., Ghofrani H. A., Gibbs J. S. R. i in., A Long-Term Follow-Up Study of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Interim Results of SOTERIA, *Eur Respir J*, 2025.

- Reinero 2021** Reinero M, Beghetti M, Tozzi P, Segesser LKV, Samaja M, Milano G. Nitric Oxide-cGMP Pathway Modulation in an Experimental Model of Hypoxic Pulmonary Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* Nov 2021;26(6):665-676. doi:10.1177/10742484211014162
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- Swisher 2023** Swisher JW, Weaver E. The Evolving Management and Treatment Options for Patients with Pulmonary Hypertension: Current Evidence and Challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2023;19:103-126. doi:10.2147/vhrm.S321025
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 22.11.2024 r
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>, ostatni dostęp: 15.11.2024 r
- Winrevair ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Winrevair (sotatercept) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/Winrevair®-epar-product-information_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/Winrevair%20epar-product-information_pl.pdf), ostatni dostęp: 02.01.2025 r.