



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SOTATERCEPTUM

INDICAȚIE: în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort

Data depunerii dosarului

13.09.2024

Numărul dosarului

29063 - 29064

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SOTATERCEPTUM

1.2. DC: Winrevair 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă; Winrevair 60 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă;

1.3 Cod ATC: C02KX06

1.4 Data eliberării APP: 22 august 2024

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<i>Forma farmaceutică</i>	<i>pulbere și solvent pentru soluție injectabilă</i>	<i>pulbere și solvent pentru soluție injectabilă</i>	<i>pulbere și solvent pentru soluție injectabilă</i>	<i>pulbere și solvent pentru soluție injectabilă</i>
<i>Concentrație</i>	45 mg	45 mg	60 mg	60 mg
<i>Calea de administrare</i>	subcutanată	subcutanată	subcutanată	subcutanată
<i>Mărimea ambalajului</i>	1 flac. x 45mg pulb. + 1 seringă preumplută (solvent) + 1 adaptor pt. flacon + 1 seringă dozatoare + 1 ac + 4 tampoane cu alcool	2 flac. x 45mg pulb. + 2 seringi preumplute (solvent) + 2 adaptoare pt. flacon + 1 seringă dozatoare + 1 ac + 8 tampoane cu alcool	1 flac. x 60mg pulb. + 1 seringă preumplută (solvent) + 1 adaptor pt. flacon + 1 seringă dozatoare + 1 ac + 4 tampoane cu alcool	2 flac. x 60mg pulb. + 2 seringi preumplute (solvent) + 2 adaptoare pt. flacon + 1 seringă dozatoare + 1 ac + 8 tampoane cu alcool

1.8. Preț conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. 458588/14.10.2024, nr. 458595/14.10.2024, nr. 458597/14.10.2024 și nr. 458599/14.10.2024:

<i>Mărimea ambalajului</i>	1 flac. x 45mg pulb. + 1 seringă preumplută (solvent) + 1 adaptor pt. flacon + 1 seringă dozatoare + 1 ac + 4 tampoane cu alcool	2 flac. x 45mg pulb. + 2 seringi preumplute (solvent) + 2 adaptoare pt. flacon + 1 seringă dozatoare + 1 ac + 8 tampoane cu alcool	1 flac. x 60mg pulb. + 1 seringă preumplută (solvent) + 1 adaptor pt. flacon + 1 seringă dozatoare + 1 ac + 4 tampoane cu alcool	2 flac. x 60mg pulb. + 2 seringi preumplute (solvent) + 2 adaptoare pt. flacon + 1 seringă dozatoare + 1 ac + 8 tampoane cu alcool
<i>Concentrație</i>	45 mg	45 mg	60 mg	60 mg
<i>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</i>	35.221,91	70.372,66	46.938,83	93.806,48
<i>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</i>	35.221,91	35.186,33	46.938,83	46.903,24



1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică:

Winrevair, în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Winrevair trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea HTAP.

Doze

Winrevair se administrează o dată la 3 săptămâni sub forma unei injecții subcutanate unice, în funcție de greutatea pacientului.

Doza inițială recomandată

Valorile hemoglobinei (Hgb) și numărul trombocitelor trebuie măsurate înainte de administrarea primei doze. Inițierea tratamentului este contraindicată în cazul în care numărul de trombocite este constant < 50 x 109/l. Tratamentul se inițiază cu o doză unică de 0,3 mg/kg (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Volumul de injectare pentru doza de 0,3 mg/kg

Intervalul de greutate în care se încadrează pacientul (kg)	Volumul de injectare (ml)*	Tipul de kit
30,0 – 40,8	0,2	Kit care conține 1 flacon x 45 mg
40,9 – 57,4	0,3	
57,5 – 74,1	0,4	
74,2 – 90,8	0,5	
90,9 – 107,4	0,6	
107,5 – 124,1	0,7	
124,2 – 140,8	0,8	
140,9 – 157,4	0,9	Kit care conține 1 flacon x 60 mg
157,5 – 174,1	1,0	
174,2 – 180,0	1,1	

* - Concentrația soluției reconstituite este de 50 mg/ml.

Doza țintă recomandată

La trei săptămâni după administrarea unei doze inițiale unice de 0,3 mg/kg, doza trebuie crescută la doza țintă recomandată de 0,7 mg/kg, după confirmarea unor valori acceptabile ale Hgb și numărului de trombocite.

Tratamentul trebuie continuat cu doza de 0,7 mg/kg o dată la 3 săptămâni, cu excepția cazului în care sunt necesare ajustări ale dozei.

Tabelul 2: Volumul de injectare pentru doza de 0,7 mg/kg

Intervalul de greutate în care se încadrează pacientul (kg)	Volumul de injectare (ml)*	Tipul de kit
30,0 – 31,7	0,4	Kit care conține 1 flacon x 45 mg
31,8 – 38,9	0,5	
39,0 – 46,0	0,6	
46,1 – 53,2	0,7	
53,3 – 60,3	0,8	
60,4 – 67,4	0,9	
67,5 – 74,6	1,0	Kit care conține 1 flacon x 60 mg
74,7 – 81,7	1,1	
81,8 – 88,9	1,2	
89,0 – 96,0	1,3	Kit care conține 2 flacoane x 45 mg
96,1 – 103,2	1,4	
103,3 – 110,3	1,5	
110,4 – 117,4	1,6	
117,5 – 124,6	1,7	
124,7 – 131,7	1,8	
131,8 – 138,9	1,9	Kit care conține 2 flacoane x 60 mg
139,0 – 146,0	2,0	
146,1 – 153,2	2,1	
153,3 – 160,3	2,2	
160,4 – 167,4	2,3	
167,5 și peste	2,4	

* - Concentrația soluției reconstituite este de 50 mg/ml.

Ajustări ale dozei din cauza creșterii valorii hemoglobinei sau scăderii numărului de trombocite

Valoarea Hgb și numărul de trombocite trebuie monitorizate pentru primele 5 doze sau mai mult, dacă valorile sunt instabile. După aceea, valoarea Hgb și numărul de trombocite trebuie verificate la fiecare 3 până la 6 luni, iar doza trebuie ajustată, dacă este necesar.

Tratamentul trebuie amânat timp de 3 săptămâni (adică întârziere cu o doză) dacă se produce oricare dintre următoarele:

- Valoarea Hgb crește > 1,24 mmol/l (2 g/dl) față de doza anterioară și depășește LSVN (Limita superioară a valorilor normale).
- Valoarea Hgb crește > 2,48 mmol/l (4 g/dl) față de valoarea inițială.
- Valoarea Hgb crește > 1,24 mmol/l (2 g/dl) peste LSVN.
- Numărul de trombocite scade < 50 x 10⁹/l.

Valoarea Hgb și numărul de trombocite trebuie măsurate din nou înainte de reînceperea tratamentului.



În cazul întârzierilor tratamentului cu > 9 săptămâni, tratamentul trebuie reînceput cu 0,3 mg/kg, iar doza trebuie crescută la 0,7 mg/kg după confirmarea unor valori acceptabile pentru Hgb și numărul de trombocite.

Pentru întârzieri ale tratamentului > 9 săptămâni din cauza unui număr de trombocite constant < 50 x 10⁹/l, medicul trebuie să efectueze o reevaluare beneficiu/risc pentru pacient înainte de reînceperea tratamentului.

Doză omisă

În cazul în care este omisă o doză, aceasta se administrează cât mai curând posibil. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 3 zile de la data programată, ajustați schema de administrare pentru a menține intervale de dozare de 3 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de insuficiența renală. Sotatercept nu a fost studiat la pacienții cu HTAP cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară (RFGe) < 30 ml/min/1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de insuficiența hepatică (clasa A până la C în clasificarea Child-Pugh). Sotatercept nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Winrevair la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Winrevair este destinat unei singure utilizări.

Acesta trebuie reconstituit înainte de utilizare. Medicamentul reconstituit este o soluție limpede până la opalescentă și incoloră până la galben-marونی.

Winrevair trebuie administrat prin injecție subcutanată în abdomen (la cel puțin 5 cm distanță de ombilic), partea superioară a brațului sau partea superioară a coapsei. Injecția nu trebuie să se facă în locuri care prezintă cicatrici, sensibilitate sau învinețire. Nu trebuie utilizat același loc de injecție pentru două injecții consecutive.

Winrevair pulbere și solvent pentru soluție injectabilă este destinat utilizării sub îndrumarea unui profesionist din domeniul sănătății (PDS). Pacienții și îngrijitorii pot administra medicamentul atunci când se consideră că acest lucru este adecvat și dacă sunt instruiți de un PDS cu privire la modul de reconstituire, preparare, măsurare și injecție a Winrevair pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Un PDS trebuie să confirme la o vizită ulterioară, curând după instruire, că pacientul sau îngrijitorul poate efectua corect acești pași. De asemenea, un PDS trebuie să ia în considerare reconfirmarea tehnicii de administrare folosite de pacient sau îngrijitor dacă doza este ajustată, dacă pacientul necesită un kit diferit, dacă pacientul dezvoltă eritrocitoză sau în orice moment, în funcție de decizia PDS.



Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru instrucțiuni detaliate privind pregătirea și administrarea corespunzătoare a Winrevair.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: Antihipertensive, antihipertensive pentru hipertensiune arterială pulmonară.

Sotatercept este un inhibitor al activității de semnal al activinei cu selectivitate ridicată pentru activina A, o glicoproteină dimerică care aparține superfamiliei de liganzi ai factorului de creștere transformator β (TGF- β). Activina A se leagă de receptorul activinei de tip IIA (ActRIIA), reglând semnalizarea cheie pentru inflamație, proliferare celulară, apoptoză și homeostază tisulară.

Nivelurile de activină A sunt crescute la pacienții cu HTAP. Legarea activinei de ActRIIA declanșează semnalizarea proliferativă, în timp ce se manifestă o scădere a semnalizării anti-proliferative a receptorului pentru proteina morfogenezei osoase de tip II (BMPRII). Dezechilibrul semnalizării ActRIIA-BMPRII subiacentă HTAP are ca rezultat o hiperproliferare a celulelor vasculare, determinând remodelarea patologică a peretelui arterial pulmonar, îngustarea lumenului arterial, creșterea rezistenței vasculare pulmonare și ducând la presiune crescută în artera pulmonară și la disfuncție ventriculară dreaptă.

Sotatercept constă dintr-o proteină de fuziune homodimerică recombinantă a receptorului activinei umane de tip IIA-Fc (ActRIIA-Fc), care acționează ca o capcană de liganzi care elimină excesul de activină-A și alți liganzi ai ActRIIA inhibând acțiunea activinei. Ca urmare, sotatercept reechilibrează semnalizarea pro-proliferativă (mediată de ActRIIA/Smad2/3) și anti-proliferativă (mediată de BMPRII/Smad1/5/8) controlând astfel proliferarea vasculară.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Merck Sharp & Dohme Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI SOTATERCEPTUM și cu DC : Winrevair 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și Winrevair 60 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică: „Winrevair, în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) este o tulburare rară și progresivă, caracterizată prin tensiune arterială ridicată (hipertensiune) în arterele plămânilor (artera pulmonară) fără un motiv aparent. Arterele pulmonare sunt vasele de sânge care transportă sângele din partea dreaptă a inimii prin plămâni. Simptomele HTAP includ dificultăți de respirație (dispnee), mai ales în timpul efortului fizic, dureri toracice și episoade de leșin. Cauza exactă a HTAP este necunoscută și, deși este tratabilă, nu există un remediu cunoscut pentru această boală. HTAP afectează de obicei femeile cu vârste cuprinse între 30 și 60 de ani. Persoanele cu HTAP pot rămâne nedizagnosticate ani la rând, fie din cauza simptomelor ușoare, nespecifice, fie pentru că acestea apar doar în timpul exercițiilor fizice solicitante. Totuși, este important ca HTAP să fie tratată, deoarece, fără tratament, tensiunea arterială ridicată în plămâni determină inima dreaptă să muncească mult mai intens, iar în timp, acest mușchi cardiac poate slăbi sau ceda. Natura progresivă a acestei boli înseamnă că o persoană poate avea simptome ușoare la început, dar va necesita în cele din urmă tratament și îngrijiri medicale pentru a menține o calitate rezonabilă a vieții.

Aproximativ 15-20% dintre pacienții cu HTAP au forme ereditare de HTAP. Persoanele cu HTAP ereditar au:

- fie afecțiune genetică autosomal dominantă asociată cu mutații ale genei BMPR2 sau alte gene identificate recent, asociate acum cu hipertensiune arterială pulmonară ereditară sau alte forme de HTAP ori afecțiuni asociate, precum hemangiomatoza capilară pulmonară sau boala veno-ocluzivă pulmonară,
- sau sunt membri ai unei familii în care HTAP este cunoscută ca boală primară.

Simptomele HTAP sunt, de obicei, rezultatul lipsei de oxigen în sânge sau al incapacității inimii de a pompa suficient sânge pentru a satisface cerințele organismului. În majoritatea cazurilor, simptomul inițial este dificultatea severă de respirație (dispnee) după efort fizic. Simptomele suplimentare includ oboseală excesivă, slăbiciune, dureri toracice, amețeli și episoade de leșin.

Persoanele afectate pot avea, de asemenea, tuse, uneori cu sânge (hemoptizie), o inimă și un ficat mărite, tensiune arterială scăzută (hipotensiune) și răgușeală din cauza compresiei unui nerv din piept către o arteră pulmonară mărită.

Unii indivizi afectați pot prezenta umflături la nivelul feței, gleznelor, abdomenului și picioarelor din cauza acumulării anormale de lichid (edem) în țesuturile fasciale.

Persoanele cu stadii avansate de HTAP pot avea o decolorare albastruie anormală a pielii din cauza nivelurilor scăzute de oxigen circulant în sânge (cianoză). În plus, în cazurile severe de HTAP, camera dreaptă (ventriculul) a inimii poate fi anormal mărită (hipertrofie), ceea ce duce la funcționarea diminuată a părții drepte a inimii și, potențial, la insuficiență cardiacă dreaptă.



Unii pacienți cu HTAP sunt diagnosticați în stadii mai avansate ale bolii, când nu mai pot continua activitățile normale. În acest moment, boala poate fi atât de avansată încât pacientul este complet imobilizat din cauza dificultăților de respirație sau a altor simptome.

Epidemiologie

HTAP apare de 3-5 ori mai frecvent la femei decât la bărbați. Tinde să afecteze femeile cu vârste cuprinse între 30 și 60 de ani. Cu toate acestea, datele recente arată că afecțiunea este, de asemenea, prevalentă la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, care prezintă comorbidități cardiovasculare, egalizând distribuția pe sexe.

Conform site-ului *Orphanet*, prevalența HTAP, în toate formele sale, este estimată la aproximativ 5/1.000.000.

Nu există un grup etnic sau rasial despre care să se știe că are o frecvență mai mare a pacienților cu HTAP. O formă rară de hipertensiune pulmonară afectează persoanele care trăiesc la altitudini mari (de exemplu, alpiniști). Nu se recomandă ca persoanele cu HTAP sau cu antecedente familiale de HTAP să locuiască la altitudini mari.

Management și tratament

Strategia de tratament pentru HTAP implică o abordare bazată pe risc, luând în considerare parametrii clinici, funcționali, de efort, hemodinamici și funcția ventriculului drept. Numeroase studii arată că această abordare terapeutică trebuie să se bazeze pe o evaluare metodică inițială a riscului și pe monitorizări ulterioare pentru a prezice supraviețuirea sau supraviețuirea fără evenimente.

Terapiile actuale pentru HTAP îmbunătățesc capacitatea de efort și prelungesc timpul până la agravarea clinică, dar nu au demonstrat un efect asupra mortalității generale. Tratamentele aprobate acționează prin intermediul căilor prostacilinei, endotelinei sau oxidului nitric, despre care se crede că își exercită efectele în principal prin vasodilatație pulmonară.

Terapiile actuale pentru HTAP includ agenți precum ERA (antagoniști ai receptorilor pentru endotelină), inhibitori PDE5, stimulatori ai guanilat-ciclazei solubile și/sau analogi de prostacilină sau agoniști ai receptorilor, pe lângă agenți de îngrijire (de exemplu, anticoagulante, diuretice, digoxină).

În ciuda disponibilității mai multor terapii aprobate, mulți pacienți nu ating un status de risc scăzut și/sau obiectivele individuale ale tratamentului, iar prognosticul lor pe termen lung rămâne slab, cu o supraviețuire estimată de aproximativ 50% la 5-7 ani după diagnostic. Astfel, există o nevoie medicală clară și semnificativă pentru terapii noi care să vizeze în mod specific cauza de bază a HTAP prin restabilirea homeostaziei peretelui vascular.

Sotatercept este un inhibitor al semnalizării activinei, cu o selectivitate ridicată pentru Activin-A, o glicoproteină dimerică care face parte din superfamilia de liganzi TGF- β . Activina A se leagă de receptorii ActRIIA și ActRIIB, reglând semnalizările esențiale implicate în inflamație, proliferarea celulară, apoptoză și homeostazia tisulară.



Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea sotatercept a fost evaluată la pacienți adulți cu HTAP în studiul clinic pivot STELLAR. STELLAR a fost un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, în care 323 pacienți cu HTAP (clasa funcțională II sau III conform clasificării OMS Grupul 1) au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra sotatercept (doză inițială de 0,3 mg/kg crescută până la doza țintă de 0,7 mg/kg) (n = 163) sau placebo (n = 160), administrat subcutanat o dată la 3 săptămâni. Pacienții și-au continuat tratamentul atribuit pentru perioada de tratament dublu-orb pe termen lung până când toți pacienții au încheiat săptămâna 24.

Participanții la acest studiu au fost adulți cu vârsta mediană de 48,0 ani (interval: 18 până la 82 ani), dintre care 16,7% aveau vârsta \geq 65 ani. Greutatea mediană a fost de 68,2 kg (interval: 38,0 până la 141,3 kg); 89,2% dintre participanți au fost caucazieni, iar 79,3% nu au fost hispanici sau latino; iar 79,3% au fost femei. Cele mai frecvente etiologii ale HTAP au fost HTAP idiopatică (58,5%), HTAP ereditară (18,3%) și HTAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv (14,9%), HTAP asociată cu boli cardiace congenitale simple cu șunturi sistemico-pulmonare reparate (5%) sau HTAP indusă de medicamente sau toxine (3,4%). Timpul mediu de la diagnosticarea HTAP până la screening a fost de 8,76 ani.

Majoritatea participanților erau tratați fie cu terapie HTAP de fond triplă (61,3%) sau dublă (34,7%) și mai mult de o treime (39,9%) erau tratați cu perfuzii cu prostacilină. Proporția participanților cu CF II conform OMS a fost de 48,6%, iar a celor cu CF III conform OMS a fost de 51,4%. Studiul clinic STELLAR a exclus pacienții diagnosticați cu HTAP asociată cu HIV, HTAP asociată cu hipertensiune portală, HTAP asociată schistosomiazei și BVOP. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost modificarea față de valoarea inițială în săptămâna 24 a distanței parcurse mergând pe jos timp de 6 minute (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD). În grupul de tratament cu sotatercept, mediana modificării ajustate în funcție de placebo a 6MWD în săptămâna 24 față de momentul inițial a fost de 40,8 metri (Î 95%: 27,5; 54,1; $p < 0,001$). Mediana modificărilor ajustate în funcție de placebo a 6MWD în săptămâna 24 a fost evaluată și în subgrupuri. Efectul tratamentului a fost consecvent în diferitele subgrupuri, inclusiv după criteriile de sex, grupul de diagnostic HTAP, terapia de fond la momentul inițial, terapia perfuzabilă cu prostacilină la momentul inițial, CF conform OMS și RVP inițială.

Criteriile finale secundare au inclus îmbunătățiri în ceea ce privește ameliorarea multi componentelor (*multicomponent improvement*, MCI), RVP, valorilor peptidei natriuretice N-terminal de tip pro-B (NT-proBNP), CF conform OMS, a timpului până la deces sau primei apariții a evenimentelor de agravare a stării clinice. MCI a fost un criteriu final predefinit, măsurat prin proporția de pacienți care au îndeplinit toate cele trei criterii următoare în săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial: îmbunătățirea 6MWD (creștere \geq 30 m), îmbunătățirea NT-proBNP (scădere a NT-proBNP \geq 30% sau menținerea/atingerea unui nivel al NT-proBNP $<$ 300 ng/l) și îmbunătățirea CF conform clasificării OMS sau menținerea CF II conform clasificării OMS.

Progresia bolii a fost măsurată în funcție de timpul până la deces sau prima apariție a unui eveniment de agravare a stării clinice. Evenimentele de agravare clinică au inclus listarea pentru transplant pulmonar și/sau cardiac asociată agravării, necesitatea inițierii terapiei de urgență cu un tratament aprobat pentru HTAP de fond sau necesitatea creșterii dozei de prostaciclina perfuzabilă cu $\geq 10\%$, nevoia de septostomie atrială, spitalizarea pentru agravarea HTAP (≥ 24 ore) sau deteriorarea HTAP (agravarea CF conform clasificării OMS și scăderea 6MWD cu $\geq 15\%$, ambele evenimente apărând în același timp sau în momente diferite). Evenimentele de agravare a stării clinice și decesul au fost înregistrate până când ultimul pacient a încheiat vizita din săptămâna 24 (date până la oprirea colectării de date; durata mediană de expunere 33,6 săptămâni).

În săptămâna 24, 38,9% dintre pacienții tratați cu sotatercept au prezentat o îmbunătățire a MCI față de 10,1% în grupul placebo ($p < 0,001$). Diferența mediană în ceea ce privește RVP între grupul tratat cu sotatercept și grupul placebo a fost de $-234,6 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ (ÎI 95%: $-288,4$; $-180,8$; $p < 0,001$). Diferența mediană în ceea ce privește NT-proBNP între grupurile sotatercept și placebo a fost de $-441,6 \text{ pg/ml}$ (ÎI 95%: $-573,5$; $-309,6$; $p < 0,001$). Îmbunătățirea CF conform clasificării OMS față de momentul inițial a apărut la 29% dintre pacienții tratați cu sotatercept față de 13,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,001$).

Tratamentul cu sotatercept a determinat o reducere de 82% (RR 0,182, ÎI 95%: 0,075, 0,441; $p < 0,001$) a apariției decesului sau a evenimentelor de agravare a stării clinice față de placebo (vezi Tabelul 3). Efectul tratamentului cu sotatercept comparativ cu placebo a apărut în săptămâna 10 și a continuat pe durata studiului.

Tabelul 3: Deces sau evenimente de agravare a stării clinice

	Placebo (N = 160)	Sotatercept (N = 163)
Numărul total de subiecți care au decedat sau au prezentat cel puțin un eveniment de agravare a stării clinice, n (%)	29 (18,1)	7 (4,3)
Evaluarea decesului sau a primei apariții a evenimentelor de agravare a stării clinice*, n (%)		
Deces	6 (3,8)	2 (1,2)
Includerea pe lista de transplant pulmonar/cardiac asociată agravării	1 (0,6)	1 (0,6)
Necesitate de septostomie atrială	0 (0,0)	0 (0,0)
Spitalizare specifică HTAP (≥ 24 ore)	8 (5,0)	0 (0,0)
Deteriorarea HTAP[†]	15 (9,4)	4 (2,5)

* - Un subiect poate avea mai mult de o evaluare înregistrată pentru primul eveniment de agravare a stării clinice. Au existat 2 participanți care au primit placebo și niciun participant care a primit sotatercept și care au avut mai mult de o evaluare înregistrată pentru primul eveniment de agravare a stării clinice. Această analiză a exclus componenta „necesitatea de a iniția terapia de urgență cu o terapie aprobată pentru HTAP sau necesitatea de a crește doza de prostaciclina perfuzabilă cu 10% sau mai mult”.

† - Deteriorarea HTAP este definită de apariția, în orice moment, a ambelor evenimente specificate în continuare, chiar dacă au debutat în momente diferite, comparativ cu valorile lor inițiale:

(a) înrăutățirea clasei funcționale conform clasificării OMS (de la II la III, de la III la IV, de la II la IV, etc.); și

(b) scăderea valorii 6MWD cu $\geq 15\%$ (confirmată de două măsurători 6MWT la cel puțin 4 ore distanță, dar nu mai mult de o săptămână).

N = numărul de subiecți din populația FAS; n = numărul de subiecți din categorie. Procentele sunt calculate ca $(n/N) \cdot 100$.

Imunogenitate

În săptămâna 24 din studiul clinic STELLAR, au fost detectați anticorpi anti-medicament (ADA) la 44 dintre cei 163 (27%) pacienți tratați cu sotatercept. Dintre acești 44 pacienți, 12 au fost depistați pozitiv la testarea pentru anticorpi neutralizanți împotriva sotatercept. Nu au fost observate dovezi ale impactului ADA asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost cefalee (24,5%), epistaxis (22,1%), telangiectazie (16,6%), diaree (15,3%), amețeală (14,7%), erupție cutanată tranzitorie (12,3%) și trombocitopenie (10,4%). Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost trombocitopenie (< 1%) și epistaxis (< 1%). Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost epistaxis și telangiectazie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța sotatercept a fost evaluată în studiul clinic pivot STELLAR, un studiu clinic controlat cu placebo la 163 pacienți cu HTAP tratați cu sotatercept. Durata mediană a tratamentului cu sotatercept a fost de 313 zile.

Reacțiile adverse raportate la sotatercept sunt enumerate în tabelul de mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$) și foarte rare ($< 1/10.000$).

Tabelul 4: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie ^{1,2} Valori crescute ale hemoglobinei ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeală Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Sângerare gingivală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Telangiectezie ¹ Erupție cutanată tranzitorie
	Frecvente	Eritem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Prurit la nivelul locului de injectare
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori crescute ale tensiunii arteriale ^{1,3}

1 - Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate.

2 - Include „trombocitopenie” și „număr de trombocite scăzut”.

3 - Include „hipertensiune arterială”, „tensiune arterială diastolică crescută” și „tensiune arterială crescută”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori crescute ale hemoglobinei

În studiul clinic STELLAR, reacțiile adverse de creștere a Hgb („valori crescute ale hemoglobinei” și „policitemie”) au fost raportate la 8,6% dintre pacienții tratați cu sotatercept. Pe baza datelor de laborator, creșteri moderate ale valorilor Hgb ($> 1,24$ mmol/l (2 g/dl) peste LSVN) au apărut la 15,3% dintre pacienții tratați cu sotatercept. Creșterile valorilor Hgb au fost gestionate prin ajustări ale dozei.

Trombocitopenie

Trombocitopenia („trombocitopenie” și „număr de trombocite scăzut”) a fost raportată la 10,4% dintre pacienții tratați cu sotatercept. Reducerea severă a numărului de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ a apărut la 2,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat sotatercept. Trombocitopenia a fost raportată mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat și perfuzie cu prostaciclina (21,5%) comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat perfuzie cu prostaciclina (3,1%). Trombocitopenia a fost gestionată prin ajustări ale dozei.

Telangiectazie

Telangiectazia a fost observată la 16,6% dintre pacienții tratați cu sotatercept. Timpul median până la debut a fost de 18,6 săptămâni. Întreruperea tratamentului din cauza telangiectaziei a fost de 1% în grupul tratat cu sotatercept.

Valori crescute ale tensiunii arteriale

Valori crescute ale tensiunii arteriale au fost raportate la 4,3% dintre pacienții tratați cu sotatercept. La pacienții tratați cu sotatercept, tensiunea arterială sistolică medie a crescut cu 2,2 mmHg față de valoarea inițială, iar tensiunea arterială diastolică a crescut cu 4,9 mmHg la 24 săptămâni.

Vârșnici

Cu excepția evenimentelor hemoragice (un grup colectiv de evenimente adverse de interes clinic), nu au existat diferențe în ceea ce privește siguranța între subgrupurile cu vârsta < 65 ani și ≥ 65 ani. Evenimentele hemoragice au apărut mai frecvent în subgrupul cu pacienți mai vârstnici tratați cu sotatercept (52% față de 31,9% la pacienții cu vârsta < 65 ani); cu toate acestea, nu a existat niciun dezechilibru notabil între categoriile de vârstă pentru niciun eveniment hemoragic specific. Sângerarea gravă a apărut la 3,6% dintre pacienții cu vârsta < 65 ani și la 8,0% dintre pacienții ≥ 65 ani tratați cu sotatercept.

Date privind siguranța pe termen lung

Datele privind siguranța pe termen lung sunt disponibile din studiile clinice cumulate de fază 2 și fază 3 ($n = 431$). Durata mediană a expunerii a fost de 657 zile. Profilul de siguranță a fost, în general, similar cu cel observat în studiul clinic pivot STELLAR.

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC WINREVAIR - DCI SOTATERCEPTUM

Avizul inițial al Comitetului pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP), care a stat la baza desemnării inițiale a medicamentului orfan în 2020, s-a bazat pe următoarele considerente:

- Intenția de a trata afecțiunea cu produsul medicamentos care conține sotatercept a fost considerată justificată datorită reducerii rezistenței vasculare pulmonare și a îmbunătățirilor în testul de mers de 6 minute la pacienții tratați cu acest produs;
- Afecțiunea este amenințătoare de viață și cronic debilitantă din cauza dispneei progresive și a insuficienței cardiace drepte, ceea ce duce la moarte prematură;
- Se estima că afecțiunea afecta aproximativ 1,4 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană la momentul depunerii cererii.

Astfel, cerințele prevăzute la articolul 3(1)(a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane sunt îndeplinite.

În plus, deși există metode de tratament satisfăcătoare pentru această afecțiune în Uniunea Europeană, solicitantul a oferit o justificare suficientă pentru presupunerea că produsul medicamentos care conține sotatercept va aduce beneficii semnificative celor afectați de această afecțiune. Compania a furnizat date clinice care au demonstrat o reducere semnificativă a rezistenței vasculare pulmonare și îmbunătățiri în testul de mers de 6 minute atunci când sotatercept a fost utilizat suplimentar față de produsele autorizate. Comitetul a considerat că aceasta constituie un avantaj clinic relevant.

Astfel, cerința prevăzută la articolul 3(1)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane este îndeplinită.

COMP concluzionează că cerințele prevăzute la articolul 3(1)(a) și (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane sunt îndeplinite. **Prin urmare, COMP recomandă desemnarea acestui produs medicamentos, care conține sotatercept, ca medicament orfan pentru afecțiunea orfană: tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.**

După examinarea cererii la data de 01 iulie 2024, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) a concluzionat că:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în domeniul afecțiunii orfane a medicamentului desemnat ca produs medicamentos orfan;
- prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare (denumită în continuare „afecțiunea”) a fost estimată a rămâne sub 5 la 10.000 și s-a concluzionat că este de aproximativ 1,6 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;

- afecțiunea este amenințătoare de viață și cronic debilitantă din cauza dispneei progresive și a insuficienței cardiace ventriculare drepte, ceea ce duce la moarte prematură;
- Deși metode satisfăcătoare de tratament pentru această afecțiune au fost autorizate în Uniunea Europeană, se confirmă că Winrevair aduce beneficii semnificative celor afectați. Compania a furnizat date clinice care au demonstrat o reducere semnificativă a rezistenței vasculare pulmonare și îmbunătățiri în testul de mers de 6 minute atunci când Winrevair a fost utilizat pe lângă alte terapii combinate autorizate pentru hipertensiunea arterială pulmonară. Comitetul a considerat că aceasta constituie un avantaj clinic relevant.

Având în vedere informațiile furnizate de companie și pe baza articolului 5(12)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP este de părere că:

- criteriile pentru desemnare prevăzute în primul paragraf al articolului 3(1)(a) sunt îndeplinite;
- criteriile pentru desemnare prevăzute la articolul 3(1)(b) sunt îndeplinite.

Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane recomandă ca Winrevair, sotaterceptum, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (EU/3/20/2369), să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane.

[Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ](#)

[HAS \(Haute Autorité de Santé\)](#)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Franța (HAS) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC: Winrevair 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și Winrevair 60 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (DCI SOTATERCEPTUM), pentru indicația terapeutică: „Winrevair, în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort”.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)/ SMC \(Scottish Medical Consortium\)](#)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE/SMC) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC: Winrevair 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și Winrevair 60 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (DCI SOTATERCEPTUM), pentru indicația terapeutică: „Winrevair, în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort”.



IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Germania (IQWIG) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC: Winrevair 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și Winrevair 60 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (DCI SOTATERCEPTUM), pentru indicația terapeutică: „Winrevair, în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort”.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare germane (G-BA) în domeniul medicamentului, sunt publicate informații conform cărora pe data de 15 septembrie 2024 a fost început procesul de evaluare a beneficiilor medicamentului cu DCI SOTATERCEPTUM (DC WINREVAIR) pentru indicația terapeutică: „Winrevair, în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort”, iar rezoluția finală va fi publicată pe site la începutului lunii martie 2025.

3. AUTORIZAREA DE FOLOSIRE ÎN TRATAMENTE DE ULTIMĂ INSTANȚĂ ÎN ROMÂNIA PENTRU MEDICAMENTUL EVALUAT PENTRU INDICAȚIA DEPUȘĂ, APROBATĂ DE ANMDMR

Solicitantul a depus la dosar documentele care fac dovada aprobării de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR), a autorizării de folosire în tratamente de ultimă instanță a medicamentului evaluat, DC: Winrevair 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și Winrevair 60 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (DCI SOTATERCEPTUM), pentru indicația terapeutică: „Winrevair, în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort”.

La data de 25 iunie 2024, ANMDMR a emis *autorizația nr. 88* de folosire a DC Winevair în tratamente de ultimă instanță în România, pentru DAPP Merck Sharp & Dohme B.V., Țările de Jos, reprezentat legal în România de către Merck Sharp & Dohme Romania SRL, pentru indicația de la punctul 1.9, având în vedere opinia pozitivă emisă în recomandarea Comisiei de Specialitate Pneumologie, înregistrată la ANMDMR cu numărul 11576R/19.09.2024.

La data emiterii acestei autorizații, programul de tratament al medicamentului MK 7962 45 mg pulbere liofilizată pentru soluție injectabilă și MK 7962 60 mg pulbere liofilizată pentru soluție injectabilă (DCI SOTATERCEPTUM), cuprinde 40 de pacienți, cu 5 pacienți notificați pentru inițierea terapiei și 35 pacienți potențial tratabili, și se desfășoară în 3 centre clinice din țară:



- Institutul Inimii Niculae Stăncioiu, Cluj Napoca
- Spitalul Clinic Județean de Urgență, Târgu Mureș
- Institutul de Pneumofitiziologie Marius Nasta, București

Autorizația nr. 88 a fost emisă pe o perioadă de 6 luni, putând fi reînnoită încă 6 luni, în baza ordinului nr.1018 din 3 septembrie 2014 privind aprobarea Condițiilor de autorizare a utilizării unui medicament de uz uman pentru a fi disponibil pentru folosire în tratamente de ultimă instanță, în conformitate cu prevederile art. 83 din Regulamentul (CE) nr.726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente.

Conform Modificării nr. 1/2024, ANMDMR a aprobat includerea în programul de tratament de ultimă instanță a unui nou centru clinic: Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C Constantin Iliescu", București, iar programul cuprinde 40 de pacienți din care 12 pacienți au fost notificați pentru inițierea terapiei și 28 pacienți sunt potențial trataabili, în 4 centre clinici.

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Tratamentul cu Winrevair trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea HTAP.

Doze

Winrevair se administrează o dată la 3 săptămâni sub forma unei injecții subcutanate unice, în funcție de greutatea pacientului.

Doza inițială recomandată

Valorile hemoglobinei (Hgb) și numărul trombocitelor trebuie măsurate înainte de administrarea primei doze. Inițierea tratamentului este contraindicată în cazul în care numărul de trombocite este constant $< 50 \times 10^9/l$. Tratamentul se inițiază cu o doză unică de 0,3 mg/kg (vezi Tabelul 1).

Doza țintă recomandată

La trei săptămâni după administrarea unei doze inițiale unice de 0,3 mg/kg, doza trebuie crescută la doza țintă recomandată de 0,7 mg/kg, după confirmarea unor valori acceptabile ale Hgb și numărului de trombocite. Tratamentul trebuie continuat cu doza de 0,7 mg/kg o dată la 3 săptămâni, cu excepția cazului în care sunt necesare ajustări ale dozei (vezi Tabelul 2).

Ajustări ale dozei din cauza creșterii valorii hemoglobinei sau scăderii numărului de trombocite

Valoarea Hgb și numărul de trombocite trebuie monitorizate pentru primele 5 doze sau mai mult, dacă valorile sunt instabile. După aceea, valoarea Hgb și numărul de trombocite trebuie verificate la fiecare 3 până la 6 luni, iar doza trebuie ajustată, dacă este necesar.



Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asocieră cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **trei ani calendaristici.**

Luând în considerare cele de mai sus, costul maxim al terapiei per pacient pentru o perioadă de 3 ani calendaristici este prezentat în tabelul 5.

Tabelul 5: Cost terapie

Intervalul de greutate în care se încadrează pacientul (kg)	30,0 – 40, 8		174,2 – 180,0	
Tip terapie	Terapie inițiere	Terapie menținere	Terapie inițiere	Terapie menținere
Volumul de injectare (ml)*	0,2	0,4	1,1	2,4
Tipul de kit	Kit care conține 1 flacon x 45 mg	Kit care conține 1 flacon x 45 mg	Kit care conține 1 flacon x 60 mg	Kit care conține 2 flacoane x 60 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	35.221,91	35.221,91	46.938,83	93.806,48
Necesar kit-uri/3 ani	1	51	1	51
Cost terapie (lei)	35.221,91	1.796.317,41	46.938,83	4.784.130,48
Cost terapie/3 ani (lei)	1.831.539,32		4.831.069,31	

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

4. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	10
TOTAL	80

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) este o tulburare rară și progresivă, caracterizată prin tensiune arterială ridicată (hipertensiune) în arterele plămânilor (artera pulmonară) fără un motiv aparent. Arterele pulmonare sunt vasele de sânge care transportă sângele din partea dreaptă a inimii prin plămâni.
- Simptomele HTAP includ dificultăți de respirație (dispnee), mai ales în timpul efortului fizic, dureri toracice și episoade de leșin. Cauza exactă a HTAP este necunoscută și, deși este tratabilă, nu există un remediu cunoscut pentru această boală.
- HTAP apare de 3-5 ori mai frecvent la femei decât la bărbați. Tinde să afecteze femeile cu vârste cuprinse între 30 și 60 de ani. Cu toate acestea, datele recente arată că afecțiunea este, de asemenea, prevalentă la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, care prezintă comorbidități cardiovasculare, egalizând distribuția pe sexe.

- Conform site-ul *Orphanet*, prevalența HTAP, în toate formele sale, este estimată la aproximativ 5/1.000.000.
- În ciuda disponibilității mai multor terapii aprobate, mulți pacienți nu ating un status de risc scăzut și/sau obiectivele individuale ale tratamentului, iar prognosticul lor pe termen lung rămâne slab, cu o supraviețuire estimată de aproximativ 50% la 5-7 ani după diagnostic.
- Afecțiunea este amenințătoare de viață și cronic debilitantă din cauza dispneei progresive și a insuficienței cardiace ventriculare drepte, ceea ce duce la moarte prematură.
- Deși metode satisfăcătoare de tratament pentru această afecțiune au fost autorizate în Uniunea Europeană, se confirmă că Winrevair aduce beneficii semnificative celor afectați. Compania a furnizat date clinice care au demonstrat o reducere semnificativă a rezistenței vasculare pulmonare și îmbunătățiri în testul de mers de 6 minute atunci când Winrevair a fost utilizat pe lângă alte terapii combinate autorizate pentru hipertensiunea arterială pulmonară. Comitetul a considerat că aceasta constituie un avantaj clinic relevant.
- WINREVAIR (SOTATERCEPTUM) este un medicament orfan, indicat în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI SOTATERCEPTUM** și cu **DC: Winrevair 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și Winrevair 60 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**, pentru indicația terapeutică: „Winrevair, în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort”, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI SOTATERCEPTUM** și cu **DC: Winrevair 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și Winrevair 60 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**, pentru indicația terapeutică: „Winrevair, în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), este indicat pentru tratamentul HTAP la pacienți adulți cu clasă funcțională (CF) II-III conform clasificării OMS, pentru îmbunătățirea capacității de efort”.



Referințe bibliografice:

- 1.RCP Winrevair (*WINREVAIR, INN-sotatercept*)
- 2.EPAR Winrevair (*WINREVAIR, INN-sotatercept*)
- 3.DECIZIE COMP medicament orfan (*Orphan Maintenance Assessment Report – Winrevair*)
- 4.Orphanet (*Orphanet: WINREVAIR*)
- 5.NORD (<https://rare diseases.org/rare-diseases/pulmonary-arterial-hypertension/>)
- 6.AVIZ G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1125/>)
- 7.<https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/pulmonary-arterial-hypertension>
- 8.<https://www.nhs.uk/conditions/pulmonary-hypertension/>
- 9.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK482463/>

Report finalizat în data de: 23.01.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU