

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE 15-19/09/2025

Medicinale: Winrevair (sotatercept)

Indicazione autorizzata/Nuova indicazione autorizzata: Winrevair, in associazione ad altre terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare (pulmonary arterial hypertension, PAH), è indicato per il trattamento della PAH in pazienti adulti di classe funzionale (Functional Class, FC) da II a III dell'OMS, per migliorare la capacità di esercizio fisico.

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: Winrevair, in associazione ad altre terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare (pulmonary arterial hypertension, PAH) nel trattamento di pazienti adulti di classe funzionale (Functional Class, FC) da II a III dell'OMS, per migliorare la capacità di esercizio fisico, in pazienti già precedentemente trattati per almeno 6 mesi con la triplice terapia antagonisti del recettore dell'endotelina + Inibitori della fosfodiesterasi 5/ Stimolatori della guanilato ciclastasi solubile + Analoghi/Agonisti della Prostaciclina.

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA		
Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☐
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	☐
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☒
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐
<i>Descrivere sinteticamente le evidenze a supporto della/e opzioni terapeutica/che disponibili nella specifica indicazione terapeutica oggetto di valutazione, coerentemente con quanto riportato nel dossier di prezzo e rimborso.</i> L'indicazione terapeutica oggetto di valutazione colloca Winrevair fra i trattamenti di seconda linea dell'IPA. In questo ambito, l'algoritmo terapeutico fornito dalle linee guida cliniche di riferimento, prevede tre alternative farmacologiche da utilizzarsi in aggiunta o in sostituzione dell'iniziale duplice terapia (ERA+PDE5i), che includono - Stimolatori della Guanilato Ciclastasi (sGC; soluble guanylyl cyclase stimulator): Riociguat (Adempas ©). [trattamento FC da II a III dell'OMS con indicazione specifica per il miglioramento della capacità di esercizio fisico] Per pazienti in duplice terapia ERA+PDE5i, <u>a sostituzione del PDE5i [ERA+sGC]</u>		

- Agonisti recettoriali della prostaciclina (PPA; prostacyclin pathway agent): **Selexipag (Uptravi ©)**
[trattamento FC da II a III dell'OMS con indicazione estesa al trattamento cronico del PAH]
In aggiunta alla duplice terapia (ERA+PDE5i) [ERA+PDE5i+selexipag]
- Analoghi della Prostaciclina (PPA; prostacyclin pathway agent): **Epoprostenolo (Caripul ©, Flolan ©); Iloprost (Ventavis ©); Treprostinil (Remodulin ©)**
[trattamento FC da III a IV dell'OMS per il miglioramento della capacità di esercizio fisico e dei sintomi].
In aggiunta alla duplice terapia (ERA+PDE5i) [ERA+PDE5i+prostaciline]

Tra queste, i prodotti con un'indicazione simile a sotatercept, in termini di popolazione target (classe funzionale OMS II e III), sono rappresentati da selexipag e riociguat, mentre l'indicazione per gli analoghi delle prostaciline è limitata alle classi funzionali OMS da III a IV, andando quindi a coprire solo un sottogruppo dell'indicazione di sotatercept (classe OMS III).

Va inoltre osservato che fra questi prodotti medicinali, tutti, al pari di sotatercept, hanno ottenuto un'indicazione sintomatica (per il miglioramento dell'esercizio fisico) ad eccezione del selexipag, per il quale invece l'autorizzazione alla commercializzazione si estende al trattamento cronico della patologia, in virtù del dimostrato effetto benefico del farmaco su hard clinical endpoints, come supportato dallo studio registrativo GRIPHON il cui outcome primario era rappresentato dal time-to-clinical-worsening (TTCW).

La scelta fra questi prodotti è dettata dalla categoria di rischio del singolo paziente raggiunta a seguito di inizio della duplice terapia ERA+PDE5i (categoria di rischio a follow-up).

Rischio Intermedio alto/Alto : Secondo le più recenti linee guida ESC 2022, gli analoghi della prostaciclina sono indicati per i pazienti che restano a più alto rischio (Intermedio alto/Alto) nonostante duplice terapia, e sono utilizzati in aggiunta alla duplice terapia (**ERA+PDE5i+prostaciclina**); per i pazienti che non tollerano gli analoghi della prostaciclina è indicato l'uso del selexipag (ERA+PDEi+selexipag);

Rischio Intermedio basso : selexipag e riociguat sono alternative da considerarsi per le classi di rischio Intermedio basso nonostante duplice terapia, con selexipag utilizzato in aggiunta alla duplice terapia (**ERA+PDE5i+selexipag** mentre riociguat in sostituzione del PDE5i in aggiunta ad ERA (**ERA+sGC**)).

In questo scenario terapeutico, sotatercept si posiziona quale alternativa a selexipag e riociguat, per le categorie di rischio Intermedio basso al follow-up, o in alternativa agli analoghi delle prostaciline o selexipag per i pazienti a rischio Intermedio alto/Alto. In entrambi questi casi sotatercept è utilizzabile in aggiunta a ERA+PDE5i andando quindi a configurare una triplice terapia (**ERA+PDE5i+sotatercept**).

Va inoltre considerato che in base alla popolazione di studio del trial registrativo, costituita in larga maggioranza da pazienti in triplice terapia, sotatercept è utilizzabile anche in aggiunta agli analoghi delle prostaciline/ selexipag o riociguat, andando quindi ad introdurre la possibilità di una quadruplica terapia (**ERA+ PDE5i/riociguat + prostaciline/selexipag + sotatercept**) per i pazienti che restano a più alto rischio nonostante triplice terapia, e per i quali non esistono, al momento, alternative farmacologiche.

Tale schema terapeutico trova conferma nella recente posizione adottata da esperti internazionali nel 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension (2024).

In conclusione, il bisogno terapeutico va contestualizzato tenendo in considerazione le diverse categorie di rischio. Può essere definito MINORE nella totalità della popolazione oggetto della specifica indicazione, in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili per le classi di rischio Intermedio Alto/Alto e rischio Intermedio Basso, per le quali sono disponibili il selexipag, riociguat e gli analoghi delle prostaciline in aggiunta/sostituzione alla duplice terapia. Si può tuttavia riconoscere un bisogno terapeutico di entità maggiore (MASSIMO) limitatamente alla sottopopolazione di pazienti che resta a rischio intermedio-alto/alto nonostante triplice terapia ERA+PDE5i/sGCS + PPA, e che vede nelle terapie palliative (settostomia atriale con pallone) o nel trapianto di polmone l'unica opzione terapeutica attualmente disponibile.

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☐
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.	☐
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☒

- Descrivere sinteticamente le evidenze a supporto della valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto, tra quelle complessivamente riportate nel Dossier di prezzo e rimborso.
- In questa sezione viene descritta la dimensione dell'effetto del beneficio clinico, nonché la validità dell'endpoint primario o secondario previsti nell'ambito della sperimentazione clinica e la loro congruità rispetto agli esiti clinicamente rilevanti nella specifica patologia e linea di trattamento.
- Si fa presente che, nell'ambito di malattie rare e ultra-rare, il miglioramento della qualità della vita deve comprendere anche le dimensioni del dolore e della capacità nello svolgimento delle attività abituali o lavorative.
- Nella valutazione di questo criterio si terrà conto, quando disponibili e se validati, anche dei Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs) e delle Patients-Reported Experiences Measures (PREMs) solo nei casi in cui questi siano in grado di dimostrare un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Lo studio registrativo **STELLAR** è uno studio randomizzato **controllato verso placebo**, condotto su una popolazione di

pazienti appartenenti alle categorie di rischio da basso ad alto in terapia standard costituita da mono, duplice o triplice terapia, in cui sotatercept è stato testato in aggiunta alle opzioni farmacologiche attualmente disponibili. **Pertanto, il confronto diretto con le alternative terapeutiche indicate nelle varie categorie di rischio non è disponibile.** In particolare, nella classe di rischio Intermedio basso che sia in duplice terapia ERA+PDE5i, non è valutabile il valore aggiunto di sotatercept rispetto al selexipag [*confronto ERA+PDE5i+sotatercept vs ERA+PDE5i+selexipag non disponibile*], né il vantaggio dell'aggiunta di sotatercept rispetto ad uno switch da PDE5i a riociguat [*confronto ERA+PDE5i+sotatercept vs ERA+riociguat non disponibile*]; allo stesso modo, nella classe di rischio Intermedio Alto/Alto che sia in duplice terapia ERA+PDE5i, non è disponibile il confronto tra sotatercept e analoghi della prostaciclina o selexipag [*confronto ERA+PDE5i+sotatercept vs ERA+PDE5i+prostaciline/sotatercept non disponibile*].

I dati generati dallo studio STELLAR derivano principalmente da una popolazione di pazienti già in trattamento al basale con triplice (61.6%) o duplice (34.4%) terapia, per i quali l'aggiunta di sotatercept ha prodotto un beneficio clinico, in termini di **miglioramento sintomatologico** valutato mediante il 6 minute walking distance test (6MWD) come endpoint primario, con un'analisi tuttavia limitata al breve termine (24 settimane). I risultati mostrano un vantaggio clinicamente rilevante di sotatercept relativamente al placebo con una differenza fra bracci di trattamento di 40.8 m (95% CI : 27.5, 54.1) a favore del trattamento sperimentale ($p < 0.001$). La mancata correlazione del 6MWD con il tasso di sopravvivenza, insieme all'assenza di un follow-up adeguatamente rappresentativo di una terapia cronica perché limitato alle 24 settimane, non consentono una valutazione del beneficio di trattamento su eventi clinici rilevanti di morbilità o mortalità nel lungo termine o dell'effetto del trattamento sull'evoluzione di malattia.

Fra gli endpoint secondari, l'Azienda ha valutato un indice composito denominato Multicomponent improvement (MCI) che ha incluso il test del cammino, il biomarcatore NT-proBNP e la classe funzionale OMS, riportando un miglioramento del quadro clinico nel braccio di trattamento del 29% (IC95%: 20%, 38%) in termini di incremento assoluto rispetto al placebo (38.9% vs. 10.1%, rispettivamente; $p < 0.001$). Tuttavia, la robustezza di tale endpoint è discutibile rispetto al classico TTCW (time to clinical worsening) raccomandato per l'analisi degli eventi di mortalità e morbilità, in quanto include surrogati (peraltro non validati) e "soft endpoints" che risentono di una valutazione clinica non completamente oggettiva. Su richiesta del CHMP, l'Azienda ha esaminato l'effetto di trattamento su un composito di TTCW convenzionalmente definito, riportando un vantaggio di sotatercept versus placebo (5.5% vs 26.3%; $p < 0.01$), principalmente dovuto ad una riduzione nell'inizio di una rescue therapy (1.2% vs. 10.6%) e nel deterioramento clinico (3.1% vs. 9.4%). Tuttavia, l'analisi appare limitata alle 24 settimane, e i singoli componenti del composito non sono stati inclusi fra i secondary endpoints determinando, quindi, una valutazione solo parziale. Gli ulteriori secondary endpoints analizzati nello studio comprendono la modifica rispetto al basale del biomarcatore pro-BNP (riduzione di 441.6 pg/ml (IC95%: -573.5. -309.6) nel braccio sotatercept), della classe funzionale OMS (miglioramento nel 29.4% vs. 13.8% nel gruppo sotatercept versus placebo, rispettivamente; $p < 0.001$) e delle resistenze vascolari polmonari (riduzione del 30% del valore al basale di PVR). Infine, è stata condotta un'analisi sulla qualità di vita del paziente in base al PAH-SYMPACT, un questionario sviluppato per la misura della presenza dei sintomi e del loro impatto sulla capacità funzionale e la sfera emotivo-cognitiva dei pazienti, che è in attesa di validazione. I risultati del PAH-SYMPACT hanno rilevato un miglioramento, in risposta alla terapia, dell'impatto fisico della malattia di -0.26 punti (IC95%: -0.49, -0.04), una riduzione mediana dei sintomi cardiopolmonari di -0.13 punti, (IC95%: -0.26, -0.01), e una riduzione mediana dell'impatto cognitivo/emotivo di -0.16 punti, (IC95%: -0.40, 0.08). Tuttavia, i risultati ottenuti appaiono di difficile interpretazione clinica in quanto il grado di modifica in risposta al trattamento che possa considerarsi clinicamente rilevante, è al momento non noto.

Nelle sue controdeduzioni, l'Azienda riassume in forma tabellare il confronto tra sotatercept e le alternative di seconda linea nel trattamento dell'IAP (selexipag, riociguat, e prostaciline), in base ai valori generati negli studi registrativi dei rispettivi prodotti per diversi parametri clinici, quali capacità funzionale (6MWD) o indicatori di progressione di malattia (TTCW) o misure emodinamiche (PVR, mPAP). L'Azienda conclude per una superiorità di Winrevair rispetto agli altri prodotti medicinali. Va tuttavia notato che il confronto è puramente speculativo perché di tipo indiretto. Oltretutto, dal punto di vista metodologico, appare anche inappropriato per una differenza sostanziale fra studi registrativi nella terapia basale della popolazione reclutata (es. pazienti in duplice terapia ERA+PDE5i con esclusione di coloro in trattamento con prostaciline nello studio GRIPHON per selexipag rispetto a pazienti in larga maggioranza in triplice terapia, di cui il 40% circa in trattamento con analoghi delle prostaciline nello studio STELLAR per sotatercept), oltre che nella durata dello studio (più estesa per GRIPHON rispetto allo STELLAR). Infine, va notato che per selexipag l'indicazione approvata è estesa al trattamento cronico dell'IPA, suggerendo quindi una superiorità rispetto a sotatercept in virtù di un dimostrato beneficio su hard clinical endpoints nel lungo termine che appare ben consolidato.

Al fine di superare il limite del breve follow-up dello studio STELLAR, l'Azienda ha presentato anche i risultati di due studi post-registrativi quali lo ZENITH e l'HYPERION. Lo studio ZENITH è uno studio non registrativo, di Fase 3, condotto su una popolazione che in parte comprende uno dei sottogruppi dello studio registrativo STELLAR per cui attualmente il prodotto medicinale è autorizzato (classe funzionale OMS III) ma che include anche una sottocategoria di pazienti esclusa dallo studio STELLAR che attualmente non rientra nell'indicazione approvata (classe funzionale OMS IV). La generalizzabilità dei risultati a classi di rischio inferiori inclusa la classe funzionale OMS II (che invece è coperta dall'indicazione attuale ma che è stata

esclusa dallo studio ZENITH) non è ovvia. Infatti, le opzioni di trattamento disponibili per le diverse classi di rischio variano, come già evidenziato precedentemente. Va inoltre osservato che il tempo mediano di osservazione dello studio ZENITH resta comunque limitato (8.9 mesi, con un range di 0.3 to 26.1) a causa della precoce interruzione del trial clinico.

Anche nello studio HYPERION, studio di fase 3 che ha valutato l'effetto di trattamento sul Time to Clinical Worsening come endpoint primario, sono stati arruolati pazienti che rappresentano un sottogruppo dei pazienti studiati nel trial registrativo STELLAR, cioè quelli in classe funzionale OMS II o III a rischio intermedio o alto. Le classi di rischio basso, però, non sono state incluse. Come già sottolineato per lo studio ZENITH, anche per lo studio HYPERION l'estrapolazione dei risultati alla popolazione target per l'indicazione approvata (inclusiva di tutte le classi di rischio) non risulta adeguatamente giustificata.

Tali studi aggiuntivi supportano i dati derivanti dallo studio STELLAR limitatamente al beneficio di trattamento osservato nei casi di malattia allo stadio più avanzato e per i pazienti che hanno esaurito le opzioni terapeutiche disponibili ma restano a rischio intermedio alto/alto, per i quali l'alternativa di trattamento è rappresentata dalla chirurgia.

Va notato che in linea con quanto osservato nello studio STELLAR, anche nello studio ZENITH la maggioranza dei pazienti studiati era in trattamento con triplice terapia (72.1%), mentre solo una minoranza osservava un regime di duplice terapia (27.9%). L'analisi di sottogruppo dello studio ZENITH riporta consistenza di effetto di trattamento nei gruppi in duplice o triplice terapia, a conferma del dato già osservato nello studio STELLAR. Non sono disponibili dati per lo studio HYPERION.

In conclusione, nella totalità della popolazione target, così come identificata dall'indicazione approvata, all'interno della quale si riconoscono diversi sottogruppi di pazienti appartenenti alle classi di rischio intermedio basso, intermedio alto/alto che sono in trattamento con una mono o duplice terapia e per i quali esistono alternative farmacologiche, il valore aggiunto di Winrevair è NON VALUTABILE per mancanza di confronti diretti con le opzioni farmacologiche disponibili. Relativamente al sottogruppo di pazienti che resta in classe di rischio Intermedio Alto/Alto nonostante triplice terapia, non sono identificabili alternative farmacologiche. Per tali pazienti, il valore aggiunto di Winrevair può essere definito MODERATO.

Qualità delle Prove			
Alta	☐	Moderata	☒
Bassa	☐	Molto bassa	☐
<i>Descrivere sinteticamente le evidenze a supporto utile nella valutazione della qualità delle prove sulla base del metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series), tra quelle complessivamente riportate nel Dossier di prezzo e rimborso.</i> Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato lo studio registrativo STELLAR, studio randomizzato controllato verso placebo che ha valutato la variazione del 6MWD a 24 settimane come endpoint primario e, secondariamente, di altri parametri clinici, laboratoristici e di emodinamica. È stato applicato un punto di downgrading sulla generalizzabilità a causa della valutazione degli endpoints a breve termine a fronte della natura cronica del trattamento con Winrevair.			
Giudizio Complessivo sull’Innovatività: <i>Si ritiene che a Winrevair possa essere riconosciuta l’innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico Massimo, vantaggio terapeutico aggiunto Moderato e qualità delle prove Moderata.</i>			

Sotatercept rispetto a Placebo per PAH
Bibliografia: STELLAR

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con Placebo	Con Sotatercept		Rischio con Placebo	Differenza tra rischi con Sotatercept
Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters) at Week 24 (FAS) (follow up: 24 settimane; valutato con: meters)											
323 (1 RCT)	non importante	non importante	serie ^a	non importante		A	140	143	-	140	median 40.8 maggiore (27.53 maggiore a 54.14 maggiore)
Multicomponent improvement at Week 24 (FAS) (follow up: 24 settimane; valutato con: %)											
321 (1 RCT)	non importante	non importante	serie ^a	non importante		A	16/159 (10.1%)	63/162 (38.9%)	RR 3.85 (2.34 a 6.38)	16/159 (10.1%)	288 più per 1.000 (da 135 più a 542 più)
Time to First Clinical Worsening or Death (EU Guideline) (FAS) - STELLAR Cumulative Results (DBPC + LTDB) (06-Dec-2022) (follow up: 72 settimane)											
323 (1 RCT)	non importante	non importante	serie ^a			A	31/160 (19.4%)	9/163 (5.5%)	non stimabile	31/160 (19.4%)	

CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio

Spiegazioni

a. Valutazione a breve termine