INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-347/V1/28022025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sotatercept (Winrevair®) en combinación con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), para el tratamiento de la HAP en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, para mejorar la capacidad de realizar ejercicio

Fecha de publicación: 28 de febrero de 2025

Índice

Introducción 1
Sotatercept (Winrevair®) 2
Farmacología 3
Eficacia 3
Estudio P003MK7962 (STELLAR) 3
Seguridad 8
Discusión 10
Conclusión 133
Grupo de expertos 15
Anexo 16
Referencias 25

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara, grave, progresiva, de manejo complejo y con una incidencia y prevalencia estimada de ~6 y 48-55 casos por millón de adultos, respectivamente. La HAP [Grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)] se clasifica en los siguientes subtipos en función de su etiología: idiopática; hereditaria; inducida por fármacos y toxinas; asociada a: enfermedades del tejido conectivo, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, cardiopatías congénitas y esquistosomiasis; HAP con características de afectación venosa o capilar; e hipertensión pulmonar (HP) persistente del neonato[1].

Históricamente, se ha pensado que la HAP es más frecuente en individuos jóvenes, mayoritariamente mujeres. Si bien esto es cierto para la HAP hereditaria (HHAP), la cual afecta al doble de mujeres que varones[2], datos más recientes indican que la HAP se diagnostica ahora con más frecuencia en pacientes mayores (≥ 65 años), lo cual resulta en una distribución más igualitaria entre sexos[3].

Los pacientes con HAP presentan un mal pronóstico a corto-medio plazo si no se realiza una intervención terapéutica, con una supervivencia mediana estimada de 2,8 años[4]. Los síntomas incluyen disnea progresiva, mareos y síncope. La

ecocardiografía proporciona un diagnóstico de sospecha, el cual debe ser confirmado mediante cateterismo cardiaco derecho, y complementado habitualmente con una prueba de vasodilatación aguda, para identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento con antagonistas del calcio. Los valores hemodinámicos de la HAP precapilar incluyen una elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm) >20 mmHg en reposo[5], una presión capilar pulmonar (PCP) ≤15 mmHg y una resistencia vascular periférica (RVP) >2 Unidades Woods (UW)[1].

La HAP se diferencia de otros tipos de HP[6] (asociada a cardiopatía izquierda, enfermedades pulmonares, tromboembolismo crónico o hipertensión con mecanismos poco claros o multifactoriales) porque existe afectación exclusiva del árbol arterial pulmonar, con un aumento progresivo de la RVP que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y la muerte precoz. El aumento en la RVP parece estar relacionado con diferentes mecanismos, que incluyen vasoconstricción, remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, inflamación y trombosis[7]. Puede ocurrir en diferentes situaciones según las enfermedades clínicas asociadas. La valoración de la clase funcional (CF) de los pacientes con HAP es fundamental, ya que se asocia al pronóstico, y se divide en cuatro categorías (de I a IV) de menor a mayor gravedad según la clasificación de la OMS[8].

El tratamiento convencional de soporte se basa en la sintomatología e incluye oxigenoterapia, diuréticos, así como digoxina y anticoagulantes en función de cada paciente. En casos más avanzados (CF II-IV) se añaden tratamientos específicos, solos o combinados, que corrigen la vasoconstricción y actúan sobre los mecanismos patológicos asociados, como la remodelación vascular, con el objetivo de ralentizar la progresión, mejorar los síntomas y mantener un estado de bajo riesgo de la enfermedad (definido actualmente como una mortalidad <5% a 1 año)[1]. Estos tratamientos específicos incluyen bloqueantes de los canales del calcio (en los pacientes con una respuesta favorable a la prueba de vasodilatación aguda), antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE) (bosentan, ambrisentan y macitentan), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (iPDE-5) (sildenafilo y tadalafilo), el estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs) riociguat y agonistas de los receptores de la prostaciclina (selexipag) o análogos de la prostaciclina [epoprostenol, iloprost, treprostinilo, beraprost (no aprobado en Europa)].

La terapia secuencial, de inicio con la combinación de un ARE y/o iPDE-5, al que se añade un análogo de la prostaciclina en caso de riesgo alto o respuesta clínica inadecuada o deterioro clínico, es la estrategia más utilizada en la práctica clínica[1]. En los pacientes que continúan en riesgo intermedio-bajo a pesar de la terapia combinada inicial, puede valorarse la adición de selexipag o bien cambiar el iPDE-5 por riociguat, mientras que en aquellos que continúan en riesgo intermedio-alto o alto, se debe añadir un análogo de la prostaciclina por vía intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.). En algunas situaciones, cuando el paciente no responde a los tratamientos médicos o cuando no es posible administrarlos, está indicada la septostomía auricular y/o el trasplante pulmonar bilateral o, en casos minoritarios, el trasplante cardiopulmonar[1]. A pesar de la disponibilidad de varias terapias aprobadas, muchos pacientes no alcanzan el estado de bajo riesgo y/o los objetivos de tratamiento individuales, y continúan con un mal pronóstico de su enfermedad a largo plazo. Por tanto, existe una necesidad médica no cubierta de terapias alternativas que se dirijan específicamente a tratar la causa subyacente de la HAP y restauren la homeostasis de la pared vascular.

Sotatercept (Winrevair®)[9]

Winrevair polvo y disolvente para solución inyectable está indicado, en combinación con otros tratamientos para la HAP, para el tratamiento de la HAP en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, para mejorar la capacidad de realizar ejercicio.

El tratamiento con Winrevair solo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la HAP. Winrevair se administra una vez cada tres semanas como una única inyección subcutánea según el peso del paciente. Tres semanas después de una dosis inicial única de 0,3 mg/kg, la dosis se debe aumentar hasta la dosis objetivo recomendada de 0,7 mg/kg después de verificar que la hemoglobina (Hb) y el recuento de plaquetas son aceptables. El tratamiento se debe continuar a 0,7 mg/kg cada tres semanas a menos que sea necesario ajustar la dosis.

En el caso de prescribir sotatercept, se deben obtener los niveles de hemoglobina Hb y de recuento de plaquetas antes de administrar la primera dosis de 0,3 mg/kg, y esta dosis se debe aumentar hasta la dosis objetivo recomendada de 0,7 mg/kg después de verificar que la Hb y el recuento de plaquetas son aceptables.

Sotatercept está contraindicado en pacientes con recuentos de plaquetas de manera continuada < 50 x 10^9 /l antes de iniciar el tratamiento, y se debe usar con precaución en pacientes con eritrocitosis que tengan mayor riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos[9].

Farmacología[9, 10]

Sotatercept es un inhibidor de la señalización de activina con gran selectividad por la Activina-A, una glucoproteína dimérica que pertenece a la superfamilia de ligandos del factor de crecimiento transformante β (TGF-β).

La Activina-A se une al receptor de la activina de tipo IIA (ActRIIA) que regula la señalización clave para la inflamación, proliferación celular, apoptosis y homeostasis tisular. Los niveles de Activina-A están aumentados en pacientes con HAP. La unión de la activina al ActRIIA promueve la señalización proliferativa, mientras que hay una disminución en la señalización antiproliferativa del receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMPRII). El desequilibrio en la señalización ActRIIA-BMPRII que subyace a la HAP da lugar a una hiperproliferación de células vasculares, lo que causa un remodelado patológico de la pared de las arterias pulmonares, estrechamiento de la luz arterial e incremento de la resistencia vascular pulmonar, con el consiguiente aumento de la presión arterial pulmonar y disfunción del ventrículo derecho.

Sotatercept está compuesto por una proteína de fusión recombinante homodimérica del receptor de la activina de tipo IIA-Fc (ActRIIA-Fc), que actúa a modo de trampa de ligando que elimina el exceso de Activina-A y otros ligandos del ActRIIA, inhibiendo la señalización de activina. En consecuencia, sotatercept reequilibra la señalización proproliferativa (mediada por ActRIIA/Smad2/3) y la antiproliferativa (mediada por BMPRII/Smad1/5/8) para modular la proliferación vascular.

Eficacia[9, 10, 11]

El programa de desarrollo de sotatercept en el tratamiento de la HAP incluyó el estudio fase II de búsqueda de dosis PULSAR (P001MK7962) y un estudio confirmatorio de fase III STELLAR (P003MK7962). Asimismo, se obtuvieron datos de soporte del estudio exploratorio de fase II SPECTRA (P002MK7962). En este apartado se resumirán únicamente los resultados del estudio STELLAR.

Estudio STELLAR (P003MK7962)

STELLAR fue un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos en el que se aleatorizó en una proporción 1:1 a 323 pacientes con HAP (Grupo 1, CF II o III de la OMS) a recibir sotatercept más terapia de base para la HAP (dosis inicial de 0,3 mg/kg con aumento hasta la dosis objetivo de 0,7 mg/kg) (n=163) o placebo más terapia de base para la HAP (n=160), administrados por vía s.c. una vez cada tres semanas. La aleatorización se estratificó por la CF de la OMS basal (II o III) y por el tratamiento basal para la HAP (mono/doble/triple terapia). El estudio constó de los siguientes cuatro periodos, incluyendo los dos periodos de tratamiento[10, 11]:

- Periodo de cribado: en el que se seleccionaron a los pacientes hasta 28 días antes de la aleatorización.
- Periodo de tratamiento doble ciego controlado con placebo (DBPC): los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir sotatercept o placebo más la terapia de base para la HAP durante 24 semanas.

- Periodo de tratamiento doble ciego a largo plazo (LTDB): los pacientes que completaron el periodo de tratamiento DBPC entraron en el periodo de tratamiento LTDB, que duró hasta 72 semanas o hasta que el último parciente aleatorizado completara el periodo de tratamiento DBPC y se desenmascarara el estudio. Después de desenmascarar el estudio, los pacientes que completaron el periodo DBPC y estuvieran en tratamiento (sotatercept o placebo) en el periodo LTDB, fueron elegibles para participar en el estudio SOTERIA (MK-7962-004/A011-12), un estudio de extensión abierto en marcha diseñado para proporcionar datos de eficacia y seguridad a más largo plazo sobre los pacientes tratados con sotatercept.
- Periodo de seguimiento: este estudio tuvo un periodo de seguimiento de al menos 8 semanas, que incluyó al menos 2 visitas. Los pacientes que interrumpieron prematuramente el estudio durante el periodo de tratamiento DBPC o LTDB o que no participaron en el estudio SOTERIA, entraron en este periodo de seguimiento.

Las reglas de modificación de dosis en el estudio STELLAR se basaron en la experiencia del estudio de fase II de búsqueda de dosis PULSAR. Tres semanas después de una dosis inicial única de 0,3 mg/kg, la dosis se aumentó hasta la dosis objetivo recomendada de 0,7 mg/kg después de verificar que la Hb y el recuento de plaquetas eran aceptables. Los retrasos o reducciones de dosis podían implementarse por razones de seguridad en cualquier momento según la evaluación del investigador y no se limitaron a las reglas de modificación incluidas en el estudio.

La variable primaria de eficacia fue la variación de la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) entre el momento basal y la semana 24. Se definieron como variables secundarias la mejoría en los siguientes parámetros[9, 10, 11]:

- Variable mejoría multicomponente (MMC), que se midió mediante la proporción de pacientes que cumplieron los tres criterios siguientes en la semana 24 con respecto al momento basal: mejora de la PM6M (aumento ≥ 30 m), mejoría en NT-proBNP (disminución del NT-proBNP ≥ 30 % o mantenimiento/consecución de una concentración de NT-proBNP < 300 ng/l) y mejoría en la CF de la OMS o mantenimiento de una CF II de la OMS.
- RVP.
- Fracción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP).
- CF de la OMS.
- Tiempo hasta la muerte o hasta el primer acontecimiento de empeoramiento clínico, que comprendieron: inclusión en lista de espera para trasplante de pulmón y/o corazón relacionada con empeoramiento, necesidad de iniciar tratamiento de rescate con un tratamiento de base aprobado para la HAP o necesidad de aumentar la dosis de prostaciclina en perfusión en ≥ 10 %, necesidad de septostomía auricular, hospitalización por empeoramiento de la HAP (≥ 24 horas) o deterioro de la HAP (empeoramiento de la CF de la OMS y disminución de la PM6M ≥ 15 %, produciéndose ambos acontecimientos al mismo tiempo o en momentos diferentes). Se registraron los acontecimientos de empeoramiento clínico y la muerte hasta que el último paciente completó la visita de la semana 24.
- Proporción de pacientes con puntuación de riesgo baja según el *score* francés.
- Cambios en el cuestionario de síntomas e impacto de la HAP (PAH-SYMPACT) en el ámbito físico, sintomático y cognitivo/emocional, respectivamente.

Los pacientes elegibles para el estudio STELLAR debían haber recibido tratamiento médico estable en los 90 días previos al cribado. Este tratamiento podía incluir cualquiera de los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la HAP: ARE, iPDE-5, GCs o fármacos que actuasen en la vía de la prostaciclina, tanto en monoterapia como en combinación (doble o triple) Además, eran adultos con un diagnóstico confirmado de HAP idiopática, hereditaria, inducida por fármacos/ toxinas, asociada a enfermedad del tejido conjuntivo o a cortocircuitos corregidos en CF II o III de la OMS, con RVP basal de ≥ 5 UW y que tenían valores de PM6M ≥ 150 y ≤ 500 m.

Se excluyeron los pacientes con HP de los grupos de la OMS 2, 3, 4 o 5 los subtipos del grupo 1 relacionados con enfermedad portopulmonar, esquistosomiasis, infección por el VIH o enfermedad venooclusiva (EVO), así como aquellos pacientes con valores de hemoglobina en el momento del cribado por encima del límite superior de la normalidad (ULN) específico del sexo, según la prueba de laboratorio local, y con un recuento inicial de plaquetas < 50.000/mm^3 (<50,0 × 10^9/l) en el cribado, entre otros.

Algunas de las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en este estudio se recogen en la Tabla 1. Los pacientes en este estudio eran adultos con una mediana de edad de 48,0 años y con un tiempo de evolución de la enfermedad de 9 años aproximadamente. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo tratamiento de base con triple (61,3 %) o doble (34,7 %) terapia para la HAP y más de un tercio (39,9 %) recibía perfusiones de prostaciclina. En general, las características demográficas y basales de la enfermedad fueron comparables entre los grupos de sotatercept y placebo.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio principal STELLAR.

Parámetro	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=160)
Edad media (años, DE)	47,6 (14,09)	48,3 (15,50)
≥18 a <45 años	69 (42,3)	65 (40,6)
≥45 a <65 años	69 (42,3)	66 (41,3)
≥65 a <75 años	20 (12,3)	24 (15,0)
≥75 años	5 (3,1)	5 (3,1)
Sexo (n, %)		
Hombres	34 (20,9)	33 (20,6)
Mujeres	129 (79,1)	127 (79,4)
Etnia (n, %)		
Hispánica o latina	27 (16,6)	31 (19,4)
No hispánica o latina	132 (81,0)	124 (77,5)
No informada	4 (2,5)	5 (3,1)
Tiempo desde el diagnóstico de la HAP (años, DE)	9,22 (7,32)	8,28 (6,7)
Subtipo de HAP de la OMS, n (%)		
Idiopática	83 (50,9)	106 (66,3)
Hereditaria	35 (21,5)	24 (15,0)
Inducida por fármacos/toxinas	7 (4,3)	4 (2,5)
Asociada con enfermedad del tejido conectivo	29 (17,8)	19 (11,9)

Asociada a cortocircuitos corregidos	9 (5,5)	7 (4,4)
Tipo de terapia de base para la HAP (n, %)		
Mono	9 (5,5)	4 (2,5)
Doble	56 (34,4)	56 (35,0)
Triple	98 (60,1)	100 (62,5)
CF de la OMS para la HAP (n, %)		
Clase II	79 (48,5)	78 (48,8)
Clase III	84 (51,5)	82 (51,3)
Terapia de perfusión de prostaciclina		
Sí	65 (39,9)	64 (40,0)
No	98 (60,1)	96 (60,0)

En cuanto a los resultados de eficacia (Tabla 2 del Anexo), la adición de sotatercept en adultos con tratamiento de base para la HAP, produjo una mejora significativa con respecto al valor basal en la PM6M en la semana 24 en comparación con la adición de placebo. Los valores medios de la PM6M al inicio del estudio fueron de 397,6 metros en el grupo de sotatercept y de 404,7 metros en el grupo placebo, siendo la estimación de *Hodges-Lehmann* de la diferencia entre grupos en la semana 24 de 40,8 metros (IC del 95 %: 27,5; 54,1; p < 0,001). El efecto de sotatercept en la PM6M fue consistente entre los subgrupos analizados, incluyendo sexo, grupo de diagnóstico de HAP, tratamiento de base inicial, tratamiento inicial con una perfusión de prostaciclina, CF de la OMS y RVP basal.

En consonancia con los resultados del análisis primario, el cambio medio observado desde el valor basal en la PM6M siguió siendo mayor en el grupo de sotatercept que en el de placebo después de la semana 24.

En cuanto a las variables secundarias, en la semana 24, el 38,9 % de los pacientes tratados con sotatercept mostraron mejoría en la MMC frente al 10,1 % en el grupo placebo (p < 0,001). La estimación de *Hodges-Lehmann* de la diferencia de la RVP entre el grupo de tratamiento con sotatercept y el de placebo fue de -234,6 dinas*s/cm^5 (IC del 95 %: -288,4; -180,8; p < 0,001). El efecto de sotatercept sobre la RVP en la semana 24 fue consistente entre los subgrupos preespecificados. La estimación de *Hodges-Lehmann* de la diferencia del NT-proBNP entre el grupo de tratamiento con sotatercept y el de placebo fue de -441,6 pg/ml (IC del 95 %: -573,5; -309,6; p < 0,001), un efecto que también fue consistente entre los diferentes subgrupos. La mejoría en la CF de la OMS desde el inicio se produjo en el 29 % de los pacientes en el grupo de sotatercept frente al 13,8 % del grupo placebo (p < 0,001).

Los análisis del tiempo transcurrido hasta la muerte o la primera aparición de un empeoramiento clínico se realizaron utilizando datos hasta el momento de cierre de los datos (26-AGO-2022). Un menor número de pacientes del grupo de sotatercept (9 [5,5 %]) que del grupo de placebo (42 [26,3 %]) murieron o sufrieron al menos un empeoramiento clínico en el momento del corte de datos. El riesgo de muerte o de un primer episodio de empeoramiento clínico fue un 84% menor en el grupo de sotatercept en comparación con el grupo placebo (HR: 0,163; IC 95 %, 0,076, 0,347). Este efecto del tratamiento de sotatercept comenzó en la semana 10 y continuó durante todo el estudio.

La compañía realizó un análisis post-hoc de tiempo hasta empeoramiento utilizando una nueva definición más robusta desde el punto de vista clínico, que excluía el componente “necesidad de iniciar una terapia de rescate con una terapia aprobada para la HAP o necesidad de aumentar la dosis de prostaciclina en perfusión en un 10 % o más”, por

considerarse que este componente depende en gran medida de las prácticas locales. En este análisis post-hoc, el riesgo de muerte o de aparición de un empeoramiento clínico por primera vez fue un 82 % inferior en el grupo de sotatercept en comparación con el grupo placebo en términos relativos (HR: 0,182; IC 95 %, 0,075, 0,441). Estos resultados concuerdan con los obtenidos con el análisis primario (Tabla 2).

Tabla 2. Muerte o acontecimientos de empeoramiento clínico en el estudio STELLAR.

	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
Número total de sujetos en los que se produjo muerte o, por lo menos, un acontecimiento de empeoramiento clínico, n (%)	29 (18,1)	7 (4,3)
Evaluación de la muerte o del primer acontecimiento de empeoramiento clínico*, n (%)		
Muerte	6 (3,8)	2 (1,2)
Inclusión en lista de espera para trasplante de pulmón y/o corazón relacionado con empeoramiento	1 (0,6)	1 (0,6)
Necesidad de septostomía auricular	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalización específica por HAP (≥ 24 horas)	8 (5,0)	0 (0,0)
Deterioro de la HAP†	15 (9,4)	4 (2,5)

* En un sujeto se puede registrar más de una evaluación para su primer acontecimiento de empeoramiento clínico. En dos pacientes que recibieron placebo y en ninguno de los pacientes que recibieron sotatercept se registró más de una evaluación en relación con su primer acontecimiento de empeoramiento clínico. El análisis excluyó el componente "necesidad de iniciar tratamiento de rescate con un tratamiento de la HAP aprobado o necesidad de aumentar la dosis de la perfusión de prostaciclina en un 10 % o más". †El deterioro de la HAP se definió como la aparición de los dos acontecimientos siguientes en cualquier momento, aunque hubieran comenzado en momentos diferentes, en comparación con sus valores basales: (a) empeoramiento de la clase funcional de la OMS (de II a III, de III a IV, de II a IV, etc.) y (b) disminución de la PM6M ≥ 15 % (confirmada por dos PM6M medidas con, al menos, 4 horas de diferencia, pero no más de una semana). N = número de sujetos incluidos en el grupo.

Seguridad[9, 10, 11]

La información de seguridad se basó principalmente en el periodo DBPC del estudio fase III STELLAR. Estos datos de seguridad se complementaron con datos de seguridad acumulados agrupados de los periodos controlados con placebo de los estudios STELLAR y PULSAR (Pool A) y con los datos de seguridad acumulados agrupados de los estudios STELLAR, PULSAR, SPECTRA y SOTERIA (Pool B), que aportó información de seguridad a más largo plazo.

La mediana de la duración del tratamiento con sotatercept en el estudio STELLAR fue de 313 días, 273 en el grupo placebo. Esta diferencia de exposición entre los 2 grupos refleja la menor proporción de pacientes que interrumpieron la intervención del estudio en el grupo de sotatercept que en el de placebo.

Casi todos los pacientes (99,4 %) del grupo de sotatercept alcanzaron la dosis de 0,7 mg/kg, a excepción de un paciente debido a niveles de Hb constantemente elevados.

Durante toda la duración del estudio STELLAR, el número de acontecimientos adversos (AA) fue de 149 (93,1 %) y 151 (92,6 %) en los grupos de placebo y sotatercept, respectivamente. El número de AA que condujeron a la interrupción del estudio fue de 11 (6,9 %) y 6 (3,7 %) en los grupos de placebo y sotatercept, respectivamente.

La incidencia global de reacciones adversas (RA) fue mayor en el grupo de sotatercept que en el de placebo, 50,9 % vs. 28,1 %, respectivamente. Las RA notificadas con mayor incidencia en el grupo de sotatercept que en el de placebo fueron, respectivamente, telangiectasia (16,6 % frente a 4,4 %), epistaxis (22,1 % frente a 1,9 %), aumento de la Hb (8,6 % frente a 0,6 %) y eritema en el lugar de la inyección (3,1 % frente a 0,6 %).

Basándose en observaciones no clínicas, el mecanismo de acción y los primeros hallazgos clínicos, se detallan a continuación los resultados en los principales acontecimientos adversos de interés (AAI) del estudio STELLAR relacionados con el uso de sotatercept.

Se observó telangiectasia en el 16,6 % de los pacientes tratados con sotatercept en comparación con el 4,4 % en el grupo placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 18,6 semanas. Las suspensiones del tratamiento por telangiectasia fueron del 1 % en el grupo de sotatercept.

Por otro lado, sotatercept tiene una acción estimulante de la eritropoyesis bien caracterizada, y este efecto se ha probado para el tratamiento de la anemia en diversas afecciones. Como era esperable, se notificaron RA de Hb elevada (hemoglobina elevada y policitemia) en el 8,6 % de los pacientes tratados con sotatercept. Los aumentos de la Hb condujeron a la modificación (interrupción) de la intervención del estudio, por protocolo, en 5 pacientes. Según los datos de laboratorio, en el 15,3 % de los pacientes tratados con sotatercept se produjeron elevaciones moderadas de Hb [> 1,24 mmol/l (2 g/dl) por encima del límite superior de la normalidad (LSN)], aunque en ningún caso, se produjeron aumentos de la Hb superiores a 4 g/dl por encima del LSN. Es interesante señalar que la incidencia del aumento de la Hb fue mayor en el pool B, lo que indica que esta RA también puede producirse más adelante durante el tratamiento más a largo plazo. Considerando que una eritrocitosis grave puede aumentar el riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos y síndrome de hiperviscosidad, sotatercept debe usarse con precaución en pacientes con eritrocitosis que tengan mayor riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos. Se debe controlar la Hb antes de administrar cada dosis de sotatercept en las primeras 5 dosis, o en más dosis si los valores son inestables y cada 3 a 6 meses a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis administrada. Si un paciente desarrolla eritrocitosis, el profesional sanitario debe considerar reevaluar la técnica de administración del paciente o cuidador.

La incidencia de los acontecimientos hemorrágicos fue mayor en el grupo de sotatercept que en el de placebo, 35,0 % frente a 15,6 %. Las hemorragias notificadas con más frecuencia en el grupo de sotatercept fueron la epistaxis seguida de la hemorragia gingival. 9 pacientes (7 en el grupo de sotatercept y 2 en el de placebo) sufrieron hemorragias graves. Hubo varios factores que predispusieron a las hemorragias; la mayoría de los pacientes tomaba tanto anticoagulantes

como análogos de la prostaciclina. Los pacientes mayores de 65 años también presentaron un mayor riesgo de hemorragias. Sotatercept no se debe administrar si el paciente experimenta un acontecimiento hemorrágico grave.

Asimismo, se notificó trombocitopenia (trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido) en el 10,4 % de los pacientes tratados con sotatercept. En el 2,5 % de los pacientes que recibieron sotatercept se produjo una reducción grave del recuento de plaquetas < 50 x 10^9 /l. Se notificó trombocitopenia con mayor frecuencia en pacientes que también recibieron perfusión de prostaciclina (21,5 %) en comparación con los pacientes que no la recibieron (3,1 %). Una trombocitopenia grave puede aumentar el riesgo de acontecimientos hemorrágicos, por lo que en la Ficha Técnica de sotatercept se indica que se debe controlar el recuento de plaquetas antes de cada dosis en las primeras 5 dosis, o en más dosis si los valores son inestables, y cada 3 a 6 meses a partir de entonces para determinar si es necesario ajustar la dosis. En el caso de que se produzcan retrasos en el tratamiento que duren más de 9 semanas debido a recuentos de plaquetas constantemente < 50 x 10^9 /l, el médico debe realizar una reevaluación beneficio/riesgo del paciente antes de reiniciar el tratamiento con sotatercept.

En cuanto a la presión arterial, se notificó presión arterial elevada en el 4,3 % de los pacientes tratados con sotatercept. En este grupo, la presión arterial sistólica media aumentó en 2,2 mm Hg con respecto al valor basal y la presión arterial diastólica en 4,9 mm Hg al cabo de 24 semanas.

En la semana 24 del estudio STELLAR, se detectaron anticuerpos anti-fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en 44/163 (27 %) de los pacientes tratados con sotatercept. De esos 44 pacientes, 12 dieron positivo en anticuerpos neutralizantes contra sotatercept. No se observó evidencia del impacto de los ADA en la farmacocinética, eficacia o seguridad.

Centrándonos en la seguridad cardiovascular, es importante señalar que los estudios STELLAR, PULSAR y SPECTRA no se diseñaron como estudios de resultados cardiovasculares y, como tales, no se evaluaron los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés). No obstante, teniendo en cuenta los efectos de sotatercept en el aumento de la Hb, disminución del recuento de plaquetas, episodios hemorrágicos e hipertensión, se solicitó a la compañía el estudio de los MACE para conocer si el riesgo combinado de estas RA observadas afectaría negativamente a la seguridad cardiovascular a largo plazo. En el estudio STELLAR, el número de sujetos con algún evento MACE fue ligeramente inferior en el grupo de sotatercept en comparación con el grupo placebo, n=2 (1,2 %) y n= 5 (3,1 %), respectivamente. El solicitante también aportó tasas de eventos ajustadas a la exposición (EAIR, por sus siglas en inglés) para los trastornos cardíacos, siendo de 17,0/100 pacientes-año en el grupo de sotatercept y de 27/100 pacientes-año en el grupo de placebo. En general, el número de acontecimientos MACE fue limitado y, por consiguiente, estos resultados no pueden excluir de forma concluyente un efecto perjudicial sobre la seguridad cardiovascular. Siguiendo las recomendaciones establecidas en la Directriz publicada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) "*Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products*" (EMA/CHMP/50549/2015), el solicitante se ha comprometido a presentar un metaanálisis postcomercialización[10] basado en el estudio STELLAR y en los estudios HYPERION[12] y ZENITH[13], destinados a evaluar los efectos de sotatercept en pacientes de reciente diagnóstico y en pacientes con alto riesgo de mortalidad o trasplante, respectivamente.

Al comparar los acontecimientos trombóticos y tromboembólicos utilizando el corte de datos 06-DIC-2022 (N=431) con los del corte de datos 08-NOV-2023 (N=431), se observó que el número de pacientes aumentó de 9 (2,1 %) a 13 (3,0 %); sin embargo, las EAIR se mantuvieron estables en 1,6 (0,7, 3,1) y 1,4 (0,8, 2,5) por 100 pacientes-año en riesgo, respectivamente. Además, el solicitante aportó la tasa de acontecimientos tromboembólicos de fondo en pacientes con HAP [6,6 (6,3, 6,8) por 110 pacientes-año] de un estudio de cohortes retrospectivo, lo que puso de manifiesto que las tasas de acontecimientos trombóticos y tromboembólicos observados con sotatercept (pool B) fueron inferiores a las tasas de fondo en pacientes con HAP y, además, no mostraban un aumento con el tiempo.

Un total de 2 (1,2 %) pacientes del grupo de sotatercept interrumpieron la intervención del estudio debido a fallecimiento y 4 (2,5 %) la interrumpieron debido a un AA. Ninguna muerte se consideró causalmente relacionada con el tratamiento con sotatercept.

Discusión

Sotatercept ha sido autorizado en combinación con otros tratamientos de base para la HAP, para el tratamiento de la HAP en pacientes adultos en CF II-III de la OMS, para mejorar la capacidad de realizar ejercicio[9, 10].

En el estudio confirmatorio STELLAR, el tratamiento con sotatercept añadido a la terapia de base de la HAP, dio lugar a una mejoría significativa de 40,8 metros en la PM6M desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con placebo[11]. El efecto en la PM6M se considera clínicamente relevante, y se asemeja a los resultados de otros medicamentos ya autorizados para la HAP, como riociguat, que también se estudió sobre terapia de base (en este caso, en el 50 % de los pacientes)[14]. Además, el efecto de sotatercept sobre la PM6M fue consistente entre los diferentes subgrupos preespecificados (incluidos el tratamiento de base al inicio, valores de RVP, perfusión de prostaciclina y edad, entre otros), así como con los resultados previos obtenidos en el estudio de fase II PULSAR[9, 10,11].

Los resultados en las variables secundarias respaldaron el efecto beneficioso de sotatercept. A este respecto, las mejoras observadas en la variable MMC se consideran clínicamente relevantes e informativas tanto para los pacientes como para los médicos prescriptores, a pesar de que, por el momento, esta variable no esté validada. Además, el tratamiento con sotatercept se asoció con mejoras significativas en la RVP, NT-proBNP y CF de la OMS. La magnitud del efecto en términos de mejoría de estas variables secundarias fue también coherente con la observada en los estudios confirmatorios de otras terapias autorizadas para la HAP[14], unos resultados relevantes teniendo en cuenta el grado de pretratamiento de los pacientes en el estudio STELLAR. En cuanto a la puntuación del cuestionario de calidad de vida, PAH-SYMPACT, el tratamiento con sotatercept se asoció con mejoras significativas en los impactos físicos y los síntomas cardiopulmonares, pero no en la puntuación de los síntomas cognitivos/emocionales.

La variable PM6M se considera aceptable como variable primaria, siempre que la indicación se limite a una mejora de la capacidad de ejercicio[15]. No obstante, la elección de la PM6M como variable primaria marca un retroceso respecto a los ensayos para el registro de medicamentos de la HAP más recientes, basados en resultados de morbimortalidad[16].

En cuanto al mantenimiento del efecto de sotatercept, el aumento de la PM6M se mantuvo al menos hasta la semana 60 (mediana: 47,4 m frente a 4,3 m para el grupo de sotatercept y placebo, respectivamente), tras lo cual los resultados fueron más variables, lo que pudo deberse al reducido número de pacientes. El efecto a largo plazo se está estudiando mediante el estudio SOTERIA, actualmente en marcha[10].

La indicación autorizada para sotatercept se restringe a la mejora de la capacidad de ejercicio[9]. Para obtener una indicación más amplia de tratamiento de la HAP, se requieren resultados clínicos sobre variables «duras», como el tiempo hasta el empeoramiento clínico[15]. En el estudio STELLAR, esta variable se evaluó como secundaria; sin embargo, los componentes de la definición tiempo hasta empeoramiento clínico no fueron todos igualmente sólidos. Por lo tanto, el solicitante facilitó un análisis post-hoc del tiempo hasta empeoramiento utilizando una definición más robusta, que corroboró los resultados del análisis primario. No obstante, los resultados no fueron consistentes con los obtenidos en el estudio de fase II PULSAR, de manera que la indicación quedó finalmente restringida a la mejora de capacidad de ejercicio, sin perjuicio de que el redactado pueda modificarse una vez estén disponibles los resultados de los estudios HYPERION[12] y ZENITH[13]. Estos estudios han sido finalizados prematuramente tras haberse alcanzado el objetivo primario en el análisis intermedio del estudio ZENITH; no obstante, aún no han sido evaluados por las autoridades reguladoras.

En cuanto a la seguridad, en general, sotatercept fue bien tolerado y presentó un perfil de seguridad manejable en pacientes con HAP (Grupo 1, FC II o III de la OMS). El tratamiento con sotatercept se asoció a un aumento de la Hb y trombocitopenia, ambos controlables mediante la modificación de la dosis. La incidencia de telangiectasias, hemorragias (sobre todo epistaxis), aumento de la presión arterial y eventos tromboembólicos fue mayor en los pacientes tratados con sotatercept que en los tratados con placebo. No se encontraron diferencias en la aparición de reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad o reacciones en el lugar de administración en función del estado de anticuerpos anti fármacos (ADA)[9, 10,11]. El perfil de seguridad a largo plazo de sotatercept del Pool B con fecha

de corte 08-NOV-2023, donde un total de 343 sujetos tuvieron al menos 52 semanas de exposición a sotatercept, fue en general consistente con los resultados de seguridad observados en el estudio STELLAR.

No obstante, los datos sobre la seguridad a largo plazo de sotatercept son limitados, sobre todo tratándose de un nuevo mecanismo de acción. A este respecto, de acuerdo con la directriz de la EMA sobre las investigaciones clínicas de medicamentos para el tratamiento de la HAP, cualquier medicamento nuevo debe demostrar, al menos, que no tiene efectos perjudiciales sobre la supervivencia, ya sea mediante estudios de resultados cardiovasculares o mediante una aproximación metaanalítica[17].

Respecto a la primera aproximación, es importante mencionar que los estudios STELLAR, PULSAR y SPECTRA no se diseñaron como estudios de resultados cardiovasculares, lo que dificulta la interpretación de los resultados. De acuerdo al análisis de MACE, no pudo excluirse un efecto perjudicial sobre el sistema cardiovascular debido al bajo número de eventos, aunque se observó una tendencia positiva hacia una menor tasa ajustada de trastornos cardíacos en el grupo de sotatercept en comparación con el grupo placebo. No obstante, en el momento actual, no se conocen por completo los efectos de sotatercept sobre la seguridad cardiovascular, unos efectos que tratarán de resolverse con los resultados del estudio STELLAR finalizado, así como de los estudios HYPERION y ZENITH[10].

Por el momento, no se conocen por completo los mecanismos subyacentes ni los factores de riesgo asociados a los episodios de hemorragia, trombocitopenia ni telangiectasia observados en los pacientes tratados con sotatercept, por lo que los resultados del metaánalisis podrían también aportar información acerca de estas incertidumbres.

El tratamiento de la HAP se rige por el subtipo específico de la enfermedad, la presencia o ausencia de vasorreactividad y comorbilidades cardiopulmonares, así como en la evaluación del riesgo (basada en determinantes pronósticos, incluidos parámetros hemodinámicos y de imagen, niveles de NT-proBNP, parámetros de la prueba de ejercicio cardiopulmonar, capacidad de ejercicio, clase funcional, síncope, progresión de los síntomas y las manifestaciones clínicas, y signos de insuficiencia cardiaca derecha), con el objetivo de alcanzar y mantener un estado de bajo riesgo[1]. Hasta la autorización de sotatercept, el tratamiento farmacológico actuaba sobre tres vías: la vía del óxido nítrico, la vía de la endotelina y la vía de la prostaciclina. A pesar de la disponibilidad de estas tres líneas terapéuticas diferentes, muchos pacientes no alcanzan los objetivos de tratamiento individuales, y su pronóstico a largo plazo sigue siendo malo, con una supervivencia estimada de 5 a 7 años de aproximadamente el 50% de los pacientes tras el diagnóstico. Así pues, existe una clara necesidad médica no cubierta de nuevos tratamientos más allá de los vasodilatadores y que se dirijan específicamente a la causa subyacente de la HAP.

Sotatercept es el primer tratamiento autorizado para la HAP que actúa sobre una vía completamente nueva, la inhibición de la señalización de la activina, representando una nueva opción terapéutica para la HAP y haciendo que la terapia combinada de 4 fármacos sea actualmente una opción[18].

Para el tratamiento de inicio de pacientes que presentan un riesgo bajo o intermedio, se recomienda de forma general la combinación de un ARE y un iPDE-5, mientras que para aquellos que presentan un riesgo alto, se recomienda el tratamiento triple inicial que incluya, además de un ARE y un iPDE-5, un análogo de la prostaciclina por vía i.v o s.c[1,18].

En el seguimiento de pacientes con HAP que mantienen un riesgo intermedio-bajo de muerte pese al tratamiento inicial con un ARE/iPDE-5, las últimas recomendaciones[18] han incluido la adición de sotatercept o la de un medicamento que actúe sobre la vía de la prostaciclina (fundamentalmente el agonista del receptor de la prostaciclina selexipag), o bien, considerar la transición del iPDE-5 por riociguat. En aquellos pacientes con un riesgo intermedio-alto en el seguimiento, se recomienda la adición de un análogo de la prostaciclina parenteral o bien de sotatercept, mientras que los pacientes de mayor riesgo, deben recibir un análogo de la prostaciclina parenteral, si no lo estaban recibiendo ya. Se debe considerar la derivación del paciente a una unidad de trasplante pulmonar en el caso de un riesgo intermedio-alto o alto persistente a pesar del tratamiento máximo con las 4 clases farmacológicas actualmente disponibles.

Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos aleatorizados directos que comparen la seguridad y eficacia de sotatercept con algunas de las opciones terapéuticas para el tratamiento de la HAP recomendadas en la terapia secuencial. Las diferencias en la vía de administración, en los tipos de terapia de base, en los diseños de los ensayos y en los perfiles de seguridad de estos medicamentos dificultan las comparaciones indirectas. Por ejemplo, a pesar de que sotatercept ha mostrado los mejores resultados de eficacia en términos de mejora de capacidad de ejercicio, estudios con medicamentos orales que actúan sobre la vía de la prostaciclina, han demostrado beneficios en la prevención del empeoramiento clínico a largo plazo. En este contexto, el estudio ZENITH aportará evidencia sobre resultados de morbi-mortalidad como variable principal. A pesar de que este estudio ha finalizado prematuramente por haberse cumplido el objetivo primario en el análisis intermedio, los resultados aún no han sido evaluados.

En las últimas décadas, la investigación clínica ha identificado nuevas vías patogénicas que subyacen a las anormalidades proliferativas, metabólicas e inflamatorias en la HAP, lo que ha permitido descubrir nuevas vías terapéuticas[19]. El primer fármaco de este tipo que se probó en pacientes con HAP y abrió la puerta al estudio de nuevas clases terapéuticas con propiedades antiproliferativas (en contraposición a las propiedades vasodilatadoras) para revertir la patología vascular fue imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa. A pesar de que el ensayo en fase III, IMPRES150[20] mostró una mejora significativa de la PM6M, la RVP y el gasto cardíaco en pacientes que recibieron imatinib además de sus tratamientos de base para la HAP en comparación con los que recibieron placebo, los acontecimientos adversos (como el hematoma subdural) y la interrupción del tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de imatinib. Otro inhibidor de la tirosina quinasa, seralutinib, administrado por vía inhalatoria, demostró una reducción significativa de la RVP en comparación con placebo a las 24 semanas en el estudio de fase II TORREY[21], además de un buen perfil de seguridad. El ensayo en fase III, actualmente en marcha, evaluará la seguridad y eficacia de seralutinib inhalado frente a placebo empleando como variable primaria el cambio en la PM6M durante 24 semanas[22]. Otras terapias para la HAP en investigación incluyen la administración de BMP9 recombinante, como MGX292, o terapias basadas en las hormonas sexuales o en el metabolismo[19].

Sotatercept se propone como el primer medicamento con acción específica anti remodelado vascular, inhibiendo la señalización de activina y reequilibrando por tanto la señalización proproliferativa (mediada por ActRIIA/Smad2/3) y la antiproliferativa (mediada por BMPRII/Smad1/5/8) para modular la proliferación vascular[9, 10]. No obstante, el mecanismo de acción por el que sotatercept media los efectos en la HAP aún no está completamente esclarecido. Otros procesos biológicos de la activina-A distintos de las interacciones descritas con el ligando podrían contribuir al efecto beneficioso de sotatercept en pacientes con HAP.

El estudio STELLAR demostró que la adición de sotatercept al tratamiento de base de la HAP se asoció a una mejora adicional de la capacidad de ejercicio, la sintomatología hemodinámica, los parámetros de calidad de vida y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico. Estos resultados son especialmente interesantes porque la mayoría de los pacientes recibían la máxima terapia médica según los estándares actuales (más del 94 % estaban bajo doble o triple terapia vasodilatadora) y presentaban una HAP de larga evolución (9 años). Sotatercept se posiciona por tanto como una nueva opción terapéutica para la HAP, destinado al uso en combinación con otras terapias específicas para esta patología, tal y como queda reflejado en el redactado de su indicación[9].

No obstante, la validez externa del estudio STELLAR se ve en cierto modo limitada por los estrictos criterios de inclusión y exclusión[10, 11]. Los pacientes de nuevo diagnóstico, aquellos con deterioro funcional grave (FC OMS IV) y con varias comorbilidades cardíacas y/o pulmonares fueron excluidos. Además, STELLAR aplicó criterios de inclusión hemodinámicos rigurosos para seleccionar el grupo 1 de HAP, debiendo presentar los pacientes una RVP ≥ 5 UW, un valor más elevado que el umbral reconocido según la definición actual de la HP (RVP > 2 UW)[1]. Por último, varias subpoblaciones de HAP estuvieron infrarrepresentadas en el ensayo STELLAR, incluída la HAP asociada a cardiopatía congénita simple con cortocircuitos sistémico-pulmonares corregidos y la HAP inducida por fármacos o toxinas. Algunos de estos subtipos han respondido históricamente peor a los tratamientos previos de la HAP; por lo tanto, es

crucial recopilar más datos sobre los efectos de sotatercept en estas subpoblaciones. Por último, en el estudio STELLAR no se incluyeron pacienntes con HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, esquistosomiasis o enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP), por lo que no se dispone de datos clínicos en estas poblaciones.

Existen algunos estudios actualmente en marcha que, arrojarán información sobre el uso de sotatercept en poblaciones diferentes a las incluidas en el estudio STELLAR. Por ejemplo, el ensayo HYPERION evaluará los efectos de sotatercept en pacientes de reciente diagnóstico, mientras que el estudio ZENITH lo hará en pacientes con alto riesgo de mortalidad o trasplante. Por otro lado, el estudio CADENCE analizará si sotatercept es eficaz en otras formas de HP (grupo 2 de la OMS).

Conclusión

Sotatercept, en combinación con otros tratamientos para la HAP, ha sido autorizado para el tratamiento de la HAP en pacientes adultos en CF II-III de la OMS, para mejorar la capacidad de realizar ejercicio[9].

Sotatercept actúa a través de un mecanismo de acción novedoso (señalización de la activina), modulando la proliferación vascular y abordando así un factor que contribuye a la fisiopatología de la HAP. Este mecanismo difiere de las terapias estándar hasta ahora autorizadas (vía de la endotelina, vía de la prostaciclina y vía del óxido nítrico), que actúan a través de la vasodilatación[16].

Su autorización se basó en los resultados del estudio STELLAR, un estudio clínico fase III doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos en el que se aleatorizó 323 pacientes con HAP (CF II o III) y tratamiento de base a recibir sotatercept (dosis inicial de 0,3 mg/kg con aumento hasta la dosis objetivo de 0,7 mg/kg) (n=163) o placebo (n=160) administrados por vía s.c. una vez cada tres semanas[9, 10,11].

El tratamiento con sotatercept produjo una mejora significativa de la PM6M desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con placebo en pacientes con tratamiento de base para la HAP [mediana de la variación ajustada respecto a placebo entre el momento basal y la semana 24 de 40,8 m (IC 95 %: 27,5, 54,1); p< 0,001)], un aumento que se considera clínicamente relevante y de magnitud comparable al obtenido en los ensayos clínicos de otros medicamentos para la HAP estudiados también sobre terapia de base. Se observó consistencia en el efecto entre los diferentes subgrupos preespecificados (tratamiento de base al inicio, valores de RVP, perfusión de prostaciclina y edad). Asimismo, los resultados de las variables secundarias, MCC, PVR, NT-proBNP, CF de la OMS y calidad de vida también apoyaron los resultados de la variable principal. Aunque se observó un retraso en el tiempo hasta empeoramiento clínico como variable secundaria, dadas las inconsistencias observadas durante el desarrollo clínico, los resultados no se consideraron concluyentes. Los resultados de los estudios HYPERION[12] y ZENITH[13] proporcionarán más información sobre el efecto de sotatercept en esta variable clínica.

En general, sotatercept fue bien tolerado y presentó un perfil de seguridad manejable en pacientes con HAP.

Actualmente, aún quedan algunas cuestiones por resolver. En primer lugar, el mecanismo de acción de sotatercept no está completamente esclarecido y no se ha determinado si sus efectos son realmente modificadores de la enfermedad ni si se mantienen a largo plazo. En concreto, se observó que el tratamiento con sotatercept provocaba un aumento de la PM6M hasta la semana 60, pero por el momento, no hay evidencia de que este efecto se mantenga más allá de este tiempo. Tampoco se conoce el efecto de sotatercept en poblaciones de HAP más graves (CF IV de la OMS) o en pacientes con HAP recién diagnosticados o con ciertas comorbilidades cardíacas o pulmonares. Además, existe evidencia limitada del efecto de sotatercept en algunas etiologías de la HAP (asociada a cardiopatía congénita simple con cortocircuitos sistémico-pulmonares corregidos e inducida por fármacos o toxinas), mientras que para otras etiologías no existen datos clínicos hasta la fecha [HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, esquistosomiasis o enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)]. Por último, los datos de seguridad a largo plazo son

limitados, y de momento, no existen resultados concluyentes acerca del efecto de sotatercept en la seguridad cardiovascular. Se están realizando estudios a más largo plazo, que serán importantes para comprender mejor tanto los beneficios generales como el perfil de seguridad de este medicamento.

Sotatercept se ha estudiado en pacientes que estaban recibiendo terapia de base para la HAP, fundamentalmente triple (60, 1 %) o doble terapia (34,4 %), consistente en la combinación de ERA, iPDE-5, prostaciclina oral o inhalada y/o GCs, tanto con perfusión (40 %) o no (60 %) de análogos de la prostaciclina. En el momento actual, no se dispone de ninguna comparación directa de sotatercept con otras opciones terapéuticas recomendadas en pacientes que ya reciben terapia doble o triple y siguen sin alcanzar un estado de bajo riesgo [agonista del receptor de la prostaciclina (selexipag), GCs (riociguat) o análogos de la prostaciclina por vía i.v. o s.c. (epoprostenol y/o treprostinilo)]. Por tanto, con la evidencia actual, es difícil posicionar a sotatercept dentro de este escenario terapéutico secuencial. Las diferencias en la vía de administración, los tipos de terapia de base en cada caso, los diseños de los ensayos y los perfiles de seguridad, dificultan las comparaciones indirectas. Por tanto, son necesarios estudios adicionales que permitan esclarecer cuál es la secuencia más apropiada de intensificación de la terapia entre las diferentes opciones actualmente disponibles. La comprensión de las interacciones a nivel molecular de sotatercept con las terapias existentes para la HAP, además de disponer de datos de eficacia y seguridad a más largo plazo mediante los estudios actualmente en marcha, también permitirán un posicionamiento de sotatercept más preciso en este escenario de combinación. La elección del tratamiento para la HAP deberá individualizarse para cada paciente en función de la estratificación del riesgo, y deberá tener en cuenta factores como el o los proceso(s) subyacente(s) de la enfermedad, los beneficios de las terapias potenciales, la vía de administración y la carga que ésta supone, el perfil de eventos adversos, cualquier interacción de la medicación, las comorbilidades, así como las preferencias del paciente.

En resumen, sotatercept se considera una opción de tratamiento más dentro del arsenal terapéutico disponible para la HAP, como terapia combinada secuencial en pacientes estables en CF II/III de la OMS que no consiguen alcanzar un estado de bajo riesgo a pesar de recibir doble o triple terapia para la HAP.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI),la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMYCIUC), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Cardioalianza, la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados (FEASAN), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Fundación Contra la Hipertensión Pulmonar (FCHP) y la Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar (ANHP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Sotatercept (Winrevair®)	Selexipag (Uptravi®)	Riociguat (Adempas®)	Epoprostenol s.c o i.v	Treprostinilo s.c o i.v
Presentación	Polvo y disolvente para solución inyectable.	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos recubiertos con película.	Polvo y disolvente para solución para perfusión/ Polvo para solución para perfusión	Solución para perfusión
Posología	Se deben obtener los niveles de hemoglobina (Hb) y de recuento de plaquetas antes de administrar la primera dosis. Está contraindicado iniciar el tratamiento si el recuento de plaquetas es constantemente < 50 x 109 /l. El tratamiento se inicia con una dosis única de 0,3 mg/kg. Tres semanas después de una dosis inicial única de 0,3 mg/kg, la dosis se debe aumentar hasta la dosis objetivo recomendada de 0,7 mg/kg después de verificar que la Hb y el recuento de plaquetas son aceptables. El tratamiento se debe continuar a 0,7 mg/kg cada tres semanas a	Se debe ajustar la dosis de cada paciente hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de forma individual, que puede oscilar entre 200 microgramos administrados dos veces al día y 1.600 microgramos administrados dos veces al día (dosis de mantenimiento individualizada). La dosis inicial recomendada es de 200 microgramos administrados dos veces al día, con un intervalo entre tomas de aproximadamente 12 horas. La dosis se aumenta en incrementos de 200 microgramos administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana.	La dosis inicial recomendada es de 1 mg 3 veces al día durante 2 semanas. La dosis se debe aumentar con incrementos de 0,5 mg 3 veces al día cada dos semanas hasta un máximo de 2,5 mg 3 veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mm Hg y el paciente no muestra signos o síntomas de hipotensión.	Para determinar la velocidad de perfusión de larga duración se requiere un proceso de búsqueda de dosis de corta duración administrado bien a través de una línea venosa central o periférica. La velocidad de perfusión se inicia a 2 nanogramos/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 nanogramos/kg/min	La velocidad de perfusión recomendada para el inicio del tratamiento es de 1,25 nanogramos/kg/min. Si esta dosis inicial no se tolera bien, puede reducirse la velocidad a 0,625 nanogramos/kg/min. La velocidad de perfusión podrá aumentarse bajo vigilancia médica en intervalos de 1,25 nanogramos/kg/min por

	menos que sea necesario ajustar la dosis.			cada 15 minutos o más hasta que se produzca el beneficio hemodinámico máximo o efectos farmacológicos limitantes de la dosis. Si la velocidad de perfusión inicial de 2 nanogramos/kg/min no es tolerada, se debe identificar una dosis más baja que sea tolerada por el paciente. La dosis se ajustará individualmente y bajo control médico a fin de alcanzar la dosis de mantenimiento, que garantice la mejora de los síntomas con una tolerabilidad aceptable para el paciente.	semana durante las cuatro primeras semanas de tratamiento, aplicándose después incrementos de 2,5 nanogramos/kg/min por semana. La dosis se ajustará individualmente y bajo control médico a fin de alcanzar la dosis de mantenimiento, que garantice la mejora de los síntomas con una tolerabilidad aceptable para el paciente.
Indicación aprobada en FT o no	Sí. En combinación con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), está	Sí. Uptravi está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar	Sí. Adempas, en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores	Sí Epoprostenol está indicado para el tratamiento de la	Sí Treprostinilo está indicado para el tratamiento de la

	indicado para el tratamiento de la HAP en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, para mejorar la capacidad de realizar ejercicio (ver sección 5.1)	(HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias.	de la endotelina, está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio. Pacientes pediátricos Adempas, en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 18 años de edad y peso corporal ≥ 50 kg con HAP en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS.	hipertensión arterial pulmonar (HAP) (hipertensión arterial pulmonar idiopática o heredable e hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo) en pacientes con síntomas pertenecientes a las Clases funcionales III y IV según la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio.	hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática o hereditaria para mejorar la tolerancia al ejercicio y los síntomas de la enfermedad en pacientes con la clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA).
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Trombocitopenia, hemoglobina elevada, mareo, cefalea, epistaxis, diarrea, telangiectasia, erupción. **Frecuentes:** Hemorragia gingival, eritema, prurito en el lugar de la inyección, presión arterial elevada.	**Muy frecuentes:** Cefalea, rubefacción, nasofaringitis, diarrea, vómitos, náuseas, dolor mandibular, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades. **Frecuentes:** Anemia, disminución de la hemoglobina, hipertiroidismo, disminución de la tirotropina, disminución del apetito, pérdida de peso, hipotensión, congestión nasal, dolor abdominal, erupción, urticaria, eritema, dolor.	**Muy frecuentes:** Mareo, cefalea, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, edema periférico. **Frecuentes:** Gastroenteritis, anemia, palpitaciones, hipotensión, hemoptisis, epistaxis, congestión nasal, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, disfagia, dolor gastrointestinal y abdominal, estreñimiento, distensión abdominal.	**Muy frecuentes:** cefalea, rubor facial, náuseas, vómitos, diarrea, dolor inespécifico. **Frecuentes:** Sepsis, septicemia, disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas localizaciones, ansiedad, nerviosismo, taquicardia, bradicardia, hipotensión, cólico abdominal, a veces descrito como malestar	**Muy frecuentes:** dolor de cabeza, vasodilatación, rubor, náuseas y diarrea, sarpullido, dolor de mandíbula, dolor en el lugar de la perfusión, reacción en el lugar de la infusión, sangrado o hematoma. **Frecuentes:** mareo,hipotensión, eventos hemorrágicos, vómito, prurito, mialgia, altrálgia y dolor en extremidades, edema.

				abdominal, erupción cutánea, artralgia, dolor en el lugar de la inyección, dolor torácico.	
Conveniencia*	Administración s.c. una vez cada tres semanas.	Administración oral cada 12 horas.	Administración oral cada 8 horas.	Perfusión continua por vía intravenosa.	Perfusión subcutánea o intravenosa continua.
Otras características diferenciales	Se deben obtener los niveles de hemoglobina (Hb) y de recuento de plaquetas antes de administrar la primera dosis.Se debe controlar la Hb y el recuento de plaquetas en las primeras 5 dosis, o en más dosis si los valores son inestables. A partir de entonces, se debe verificar la Hb y el recuento de plaquetas cada 3 a 6 meses y ajustar la dosis si es necesario.	Cuando se administre de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox y teriflunomida), la dosis de Uptravi debe reducirse a una sola administración al día.	Sildenafilo se debe interrumpir en los adultos y en los niños al menos 24 horas antes de la administración de riociguat. Tadalafilo se debe interrumpir al menos 48 horas en los adultos y 72 horas en los niños antes de la administración de riociguat. Riociguat se debe interrumpir en los adultos y en los niños al menos 24 horas antes de la administración de un inhibidor PDE5.		

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio STELLAR

Variable	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=160)
Variable primaria		
PM6M (metros)		
Mediana de la estimación del cambio (IC 95%) respecto al valor basal en la semana 24	34,4 (32,5 a 35,5)	1,0 (−1,0 a 5,0)
Desplazamiento de la localización de Hodges-Lehmann a partir de la estimación de placebo (IC 95%)	40,8 (27,53 a 54,14)	
Variables secundarias		
MMC		
Pacientes que cumplían los tres criterios de PM6M, nivel de NT-proBNP y clase funcional de la OMS - nº / nº total	63/162	16/159
Porcentaje de pacientes (IC 95%)	38,9 (31,3 a 46,9)	10,1 (5,9 a 15,8)
PVR dyn·sec·cm−5		
Mediana de la estimación del cambio (IC 95%) respecto al valor basal en la semana 24	−165,1 (−184,0 a −152,0)	32,8 (24,0 a 40,0)
Desplazamiento de la localización de Hodges-Lehmann a partir de la estimación de placebo (IC 95%)	234,6 (−288,37 a −180,75)	
NT-proBNP — pg/ml		
Mediana de la estimación del cambio (IC 95%) respecto al valor basal en la semana 24	−230,3 (−236,0 a −223,0)	58,6 (44,0 a 73,0)

Desplazamiento de la localización de Hodges-Lehmann a partir de la estimación de placebo (IC 95%)	−441,6 (−573,54 a −309,61)	
CF de la OMS		
Pacientes con mejoría en la semana 24 con respecto al inicio - nº / nº total.	48/163	22/159
Porcentaje de pacientes (IC 95%)	29,4 (22,6 a 37,1)	13,8 (8,9 a 20,2)
Tiempo hasta la muerte o empeoramiento clínico		
Hazard ratio (IC 95%)	0,182 (0,075 a 0,441)	
Puntuación del riesgo sistema francés		
Pacientes con una puntuación de bajo riesgo con el uso del modelo francés simplificado en la semana 24 - nº / nº total	64/162	29/159
Porcentaje de pacientes (IC 95%)	39,5 (31,9 a 47,5)	18,2 (12,6 a 25,1)
Puntuación en el ámbito de los impactos físicos del HAP SYMPACT		
Mediana de la estimación del cambio (IC 95%) respecto al valor basal en la semana 24	−0,13 (−0,15 a 0,00)	0,01 (0,00 a 0,13)
Desplazamiento de la localización de Hodges-Lehmann a partir de la estimación de placebo (IC 95%)	−0,26 (−0,49 a −0,04)	
Puntuación del dominio de los síntomas cardiopulmonares del HAP-SYMPACT		
Mediana de la estimación del cambio (IC 95%) respecto al valor basal en la semana 24	−0,12 (−0,14 a −0,08)	−0,01 (−0,03 a 0.00)

Desplazamiento de la localización de Hodges-Lehmann a partir de la estimación de placebo (IC 95%)	−0,13 (−0,26 a −0,01)	
Puntuación en el ámbito de los efectos cognitivos y emocionales del HAP-SYMPACT		
Mediana de la estimación del cambio (IC 95%) respecto al valor basal en la semana 24	0,00 (0,00 a 0,00)	0,00 (0,00 a 0,00)
Desplazamiento de la localización de Hodges-Lehmann a partir de la estimación de placebo (IC 95%)	−0,16 (−0,40 a 0,08)	

Referencias

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022; 11;43(38):3618-3731.

2. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol. 2017; 14:603–614.

3. Montani D, Girerd B, Jais X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. The Eur Respir J. 2020; 58:2004229.

4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991; 115:343-9.

5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019; 24;53(1):1801913.

6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 24;62: D34-41.

7. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. J Mol Cell Cardiol. 2008; 44:14-30.

8. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe RT et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D42–50.

9. Ficha Técnica Winrevair (sotatercept). Disponible en: WINREVAIR, INN-sotatercept [Acceso noviembre 2024].

10. Informe público de evaluación (EPAR) de Winrevair (sotatercept). Disponible en: WINREVAIR, INN-sotatercept [Acceso noviembre 2024].

11. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2023; 20;388(16):1478-1490.

12. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Disponible en: Study Details | Study of Sotatercept in Newly Diagnosed Intermediate- and High-Risk PAH Participants (MK-7962-005/A011-13) | ClinicalTrials.gov [Acceso noviembre 2024].

13. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Disponible en: Study Details | A Study of Sotatercept in Participants With PAH WHO FC III or FC IV at High Risk of Mortality (MK-7962-006/ZENITH) | ClinicalTrials.gov [Acceso noviembre 2024].

14. Ficha Técnica Adempas (riociguat). Disponible en: .:: CIMA ::. FICHA TECNICA ADEMPAS 2,5 mg comprimidos recubiertos con pelicula [Acceso noviembre 2024].

15. Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Disponible en: guideline on pulmonary arterial hypertension [Acceso noviembre 2024].

16. Madonna R, Biondi F. Perspectives on Sotatercept in Pulmonary Arterial Hypertension. J Clin Med. 2024; 28;13(21):6463.

17. Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. Disponible en: Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products [Acceso noviembre 2024].

18. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2024; 31;64(4):2401325.

19. Ghofrani HA, Gomberg-Maitland M, Zhao L, Grimminger F. Mechanisms and treatment of pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol. 2024; 7.

20. Hoeper, M. M. et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. Circulation. 2013; 127, 1128–1138.

21. Frantz RP, McLaughlin VV, Sahay S, Escribano Subías P, Zolty RL, Benza RL, et al. TORREY Study Investigators. Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension (TORREY): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2024 ;12(7):523-534.

22. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/study/NCT05934526 [Acceso noviembre 2024].