

PAH. Tato signální dráha udržuje rovnováhu mezi proliferací a diferenciací buněk cévní stěny. Zahrnuje několik skupin multifunkčních proteinů a je rozdělena na dvě hlavní větve – proliferativní a antiproliferativní. Proliferativní větev TGF- β -aktivin-nodal kromě proliferace navíc podporuje fibrotizaci. Ochrannou, antiproliferativní větví je BMP–GDF (bone morphogenetic protein – growth differentiation factor) větev, která za fyziologických podmínek potlačuje nadměrný růst buněk. Sotatercept je rekombinantní fúzní protein složený z extracelulární domény ActRIIA (activin receptor type IIA) a Fc fragmentu lidského imunoglobulinu IgG1. Selektivně váže a vychytává ligandy z rodiny TGF- β (aktivin a GDF), čímž blokuje jejich působení na receptor typu IIA. Tím dochází k obnovení rovnováhy mezi proliferativní (TGF- β) a antiproliferativní (BMP) větví, s následným potlačením patologické remodelace buněk cévní stěny a navozením její reverzní remodelace (6, 14, 15, 16).

Zásadní roli v zavedení sotaterceptu do klinické praxe a v jeho ukotvení v terapeutickém algoritmu prezentovaném na 7. světovém sympoziu plicní hypertenze v Barceloně v roce 2024 sehrála velká randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze tři **STELLAR**. Zařazeno bylo celkem 323 pacientů s diagnózou PAH, symptomatických ve funkční třídě II nebo III, s ušlou vzdáleností v 6MWD mezi 150 a 500 metry a plicní cévní rezistencí (PVR) $> 400 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$. Podstatným rysem studie bylo zařazení pacientů již léčených specifickou terapií PAH, která byla stabilní alespoň 90 dní před randomizací, s průměrnou dobou od stanovení diagnózy devět let. Zavedená léčba sestávala ve 34,7 % případů z dvojkombinační terapie a v 61,3 % z léčby trojkombinační, přičemž 39,9 % pacientů bylo léčeno parenterálními prostanoidy. Sotatercept byl podáván subkutánně každé tři týdny ve startovací dávce 0,3 mg/kg s následnou eskalací dávky až na 0,7 mg/kg, ve srovnání s placebem. Významný pozitivní efekt léčby sotaterceptem byl patrný ve 24. týdnu sledování, a to napříč několika klinicky relevantními parametry. Došlo k výraznému zlepšení primárního cílového ukazatele – prodloužení ušlé vzdálenosti v 6MWD o 40,8 metrů (Obr. 2). Dále došlo ke zlepšení hemodynamických parametrů, charakterizovaných poklesem PVR o $254,8 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, ke zlepšení funkční třídy podle New York Heart Association (NYHA), ke snížení hladiny NT-proBNP a k prodloužení doby do klinického zhoršení. Z hlediska hemodynamického profilu pacientů je zásadní, že snížení PVR bylo docíleno snížením tlaku v plicním řečišti (pokles středního tlaku v plicnici o 13,6 mm Hg), bez významného zvýšení srdečního výdeje. Tento mechanismus se odlišuje od účinku dosavadní specifické terapie PAH, která je typicky spojena především se zvýšením srdečního výdeje. Dle post hoc analýzy došlo dále ke zlepšení compliance plicního řečiště, couplingu mezi pravou komorou a plicnicí a zlepšení řady echokardiografických parametrů odrážejících funkci pravé komory (17).

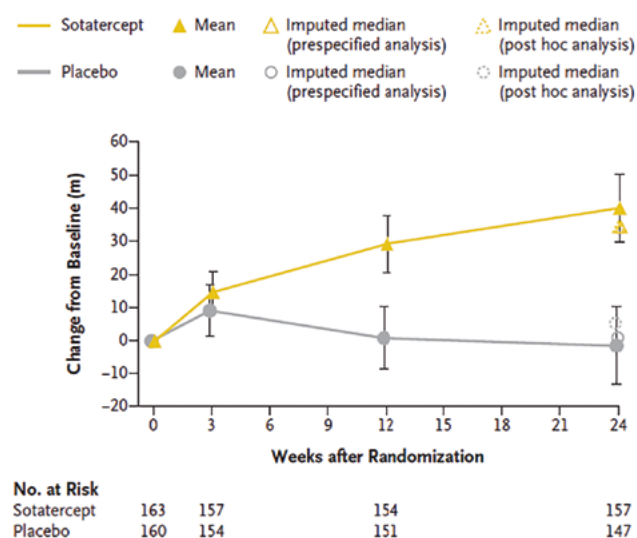
Dlouhodobý efekt sotaterceptu a jeho bezpečnostní profil je sledován ve studii SOTERIA, která představuje otevřené prodloužení předchozích studií druhé a třetí fáze se sotaterceptem. Celkem bylo zařazeno 426 pacientů s průměrnou dobou sledování $448,6 \pm 172,9$ dne. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla epistaxe ve 22,1 %, teleangiektázie v 16,9 % pacientů a u 5,2 % pacientů došlo k rozvoji závažné krvácivé komplikace. Otevřená fáze studie potvrdila přetrvávající pozitivní efekt sotaterceptu na laboratorní i funkční parametry léčených pacientů (18).

Studie **ZENITH** se od registrační studie **STELLAR** odlišovala především volbou primárního kompozitního cílového ukazatele, který zahrnoval výhradně závažné klinické události, konkrétně úmrtí, transplantaci plic, hospitalizaci trvající ≥ 24 hodin z důvodu zhoršení PAH. Tento cílový ukazatel byl hodnocen u populace pacientů s vysokým ročním rizikem mortality, definovaným funkční třídou III a IV, hodnotou REVEAL Lite 2 skóre ≥ 9 , což představuje v oblasti klinického hodnocení léčby PAH unikátní přístup. Do studie byli zařazeni opět pacienti s maximální tolerovanou specifickou farmakoterapií PAH, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 do placebové větve a větve léčené sotaterceptem. Celkem bylo zařazeno 172 pacientů. U nemocných léčených sotaterceptem došlo k významnému snížení rizika dosažení primárního kompozitního cílového ukazatele o 76 % (HR 0,24; 95% CI 0,13–0,43; $P < 0,001$) (Obr. 3). Na základě výsledků předem plánované interim analýzy, která již v této fázi splnila předem definovaný cílový ukazatel, byla studie předčasně ukončena. Jednalo se tak o historicky první studii v oblasti léčby PAH, v níž bylo dosaženo statisticky významné změny primárního cílového ukazatele již při interim analýze. Bezpečnostní profil byl konzistentní s předchozími studiemi. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly epistaxe a teleangiektázie (19, 20).

Všechny výše uvedené klinické studie hodnotily účinek sotaterceptu u pacientů s již zavedenou specifickou farmakoterapií PAH a s delší dobou trvání onemocnění. Naproti tomu placeboem kontrolovaná studie fáze 3 **HYPERION** se zaměřila na populaci pacientů s dobou od stanovení diagnózy < 1 rok před zařazením do studie. Hlavním cílem studie bylo zhodnotit vliv časného zahájení léčby sotaterceptem na dobu do klinického zhoršení.

Klinické zhoršení bylo definováno jako kompozitní cílový ukazatel zahrnující úmrtí ze všech příčin, neplánovanou hospitalizaci související s PAH, atriální septostomií, transplantaci plic či progresi PAH. Zařazení pacienti, kterých bylo celkem 320, byli ve středním či vysokém riziku roční mortality. Oproti předešlým studiím byl v tomto případě vyšší

Obr. 2. Studie **STELLAR**, změna primárního cílového ukazatele – 6MWD ve 24. týdnu u pacientů léčených sotaterceptem vs. placebem



Upraveno podle Humbert M, McLaughlin VV, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2023;388:1478–1490. doi:10.1056/NEJMoa2213558