

Décision n° 2024.0345/DC/SEM du 12 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité WINREVAIR (sotatercept)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 décembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce n° 2024.0100 délivrée le 11 avril 2024 pour la spécialité SOTATERCEPT (sotatercept) ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité WINREVAIR (sotatercept) ;
Vu la demande de modification d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France reçue le 28 août 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 septembre 2024 au demandeur ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

Le médicament WINREVAIR (sotatercept) a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire* (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale.

*L'efficacité a été montrée chez des patients présentant une HTAP incluant l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite, induite par des médicaments ou des toxiques, ou associée à une cardiopathie congénitale corrigée. » le 11 avril 2024 pour les formes :

SOTATERCEPT (sotatercept)

45 mg et 60 mg

**Boîte de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant,
1 seringue doseuse graduée de 0,1 mL, 1 adaptateur pour flacon,
1 aiguille pour injection et 3 tampons alcoolisés (CIP non disponible)**

Le laboratoire MSD France sollicite une modification de l'autorisation d'accès précoce, à l'occasion de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, pour y ajouter 4 nouvelles présentations :

- WINREVAIR (sotatercept) 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Poudre : flacon (verre) ; Solvant : seringue préremplie (verre) – Poudre : 45 mg ; solvant : 1 ml (50 mg/ml) – Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées
- WINREVAIR (sotatercept) 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Poudre : flacon (verre) ; Solvant : seringue préremplie (verre) – Poudre : 45 mg ; solvant : 1 ml (50

5 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX - Tél. : +33(0) 1 55 93 70 00

www.has-sante.fr - N° SIRET : 110 000 445 00020 - code APE : 8411 Z

- mg/ml) – Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées
- WINREVAIR (sotatercept) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Poudre : flacon (verre) ; Solvant : seringue préremplie (verre) – Poudre : 60 mg ; solvant : 1,3 ml (50 mg/ml) – Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées
 - WINREVAIR (sotatercept) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Poudre : flacon (verre) ; Solvant : seringue préremplie (verre) – Poudre : 60 mg ; solvant : 1,3 ml (50 mg/ml) – Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées

Au regard de l'AMM obtenue, la commission de la transparence (CT) a émis un avis favorable à l'intégration de ces 4 nouvelles présentations à l'accès précoce en cours.

S'appropriant les motifs de la CT, le collège considère donc qu'il y a lieu de modifier la décision n°2024.0100 susvisée comme suit :

A l'article 1^{er}, les mots :

« SOTATERCEPT (sotatercept) 45 mg et 60 mg Boîte de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 seringue doseuse graduée de 0,1 mL, 1 adaptateur pour flacon, 1 aiguille pour injection et 3 tampons alcoolisés (CIP non disponible) »

sont remplacés par les mots :

« WINREVAIR (sotatercept) 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie de solvant + 1 seringue doseuse graduée de 0,1 mL + 1 adaptateur pour flacon + 1 aiguille pour injection + 3 tampons alcoolisés (CIP : 34009 589 042 4 0)

Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 3 4)

Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 4 1)

WINREVAIR (sotatercept) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie de solvant + 1 seringue doseuse graduée de 0,1 mL + 1 adaptateur pour flacon + 1 aiguille pour injection + 3 tampons alcoolisés (CIP 34009 589 042 5 7)

Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 5 8)

Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 6 5) »

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 12 décembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****sotatercept****WINREVAIR 45mg et 60 mg,****poudre et solvant pour solution injectable****Modification de de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024****→ Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)****→ Adulte****Synthèse**

Avis favorable à la modification de l'autorisation d'accès précoce de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication suivante : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire* (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale.

*** L'efficacité a été montrée chez des patients présentant une HTAP incluant l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite, induite par des médicaments ou des toxiques, ou associée à une cardiopathie congénitale corrigée. » pour y inclure les nouvelles présentations :**

WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable

- Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 3 4)**
- Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 4 1)**

WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable

- Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 5 8)**
- Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 6 5)**

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification de l'autorisation d'accès précoce pour ajouter des conditionnements complémentaires
Contexte	Le laboratoire revendique une continuité de l'autorisation d'accès précoce à la suite de l'octroi de l'AMM avec l'ajout de conditionnements supplémentaires et un changement de nom de la spécialité (auparavant SOTATERCEPT, désormais WINREVAIR).
DCI (code ATC) Présentations concernées	sotatercept (code ATC : C02KX06) WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie de solvant + 1 seringue doseuse graduée de 0,1 mL + 1 adaptateur pour flacon + 1 aiguille pour injection + 3 tampons alcoolisés (CIP : 34009 589 042 4 0) – <i>Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 3 4)</i> – <i>Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 4 1)</i> WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de solvant + 1 seringue doseuse graduée de 0,1 mL + 1 adaptateur pour flacon + 1 aiguille pour injection + 3 tampons alcoolisés (CIP : 34009 589 042 5 7). – <i>Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 5 8)</i> – <i>Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 6 5)</i> Les conditionnements complémentaires par rapport à la demande d'accès précoce initiale figurent en italique ci-dessus
Laboratoire	MSD France
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré par le collège de la HAS¹ le 11 avril 2024 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire* (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale. * L'efficacité a été montrée chez des patients présentant une HTAP incluant l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite, induite par des médicaments ou des toxiques, ou associée à une cardiopathie congénitale corrigée ».

¹ Haute Autorité de Santé - SOTATERCEPT (sotatercept)

Résumé du motif d'évaluation	Modification de l'autorisation d'accès précoce pour ajouter des conditionnements complémentaires
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date de l'AMM : 22 août 2024 (procédure centralisée) Indication de l'AMM : « Winrevair est indiqué en association avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), pour le traitement de l'HTAP chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II à III de l'OMS, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. ». Le laboratoire a déposé une demande d'inscription dans cette indication.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie ou en médecine interne – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier Médicament orphelin (9 décembre 2020) – Statut PRIME de l'EMA
Posologie dans l'indication évaluée	Winrevair est administré en une seule injection sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines selon une dose déterminée en fonction du poids du patient.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit du premier traitement biologique de l'HTAP, inhibiteur de la voie de signalisation de l'activine avec une sélectivité pour l'activine A.
Mécanisme d'action	L'activine A se lie au récepteur de l'activine de type IIA (ActRIIA) qui régule la signalisation de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'homéostasie vasculaire. Le sotatercept vise à rééquilibrer les voies de signalisation pro-proliférative (médiées par le récepteur ActRIIA) et anti-proliférative en piégeant l'activine A. Le sotatercept cible ainsi le remodelage pathologique de la paroi artérielle pulmonaire associé à l'HTAP avec pour objectif de rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : statut Breakthrough Therapy de la FDA (avril 2020)
Autre(s) indication(s) de l'AMM	Sans objet
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

Les données soumises pour la demande de modification de l'accès précoce et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 11 avril 2024).

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie vasculaire pulmonaire chronique grave, évolutive et invalidante, qui entraîne une détérioration progressive de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie et engage le pronostic vital des patients.

L'HTAP est une maladie rare avec une incidence annuelle moyenne de 2,4 cas par million d'habitants et une prévalence de 15 à 55 cas par million d'habitants selon les registres de l'HTAP français et européens.

4.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement(s) approprié(s) dans l'indication considérée dans la mesure où :

- il n'existe pas de traitement recommandé au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation ;
- la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire est une intervention d'ultime recours, réservée aux patients éligibles les plus sévères, insuffisamment contrôlés par une association thérapeutique maximale appropriée.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitements appropriés.

4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge de l'HTAP à ce stade de la maladie, que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie) et de tolérance qui a montré la supériorité du sotatercept par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (STELLAR) menée chez 323 patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, sur le test de marche à 6 minutes (+40,8 mètres, IC95% [27,5 ; 54,1], $p < 0,001$), critère de jugement principal, uniquement dans la population totale de l'étude et non dans la population revendiquée dans le cadre de la demande d'accès précoce (représentant seulement un tiers de la population totale de l'étude) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical non couvert.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à la modification de l'autorisation d'accès précoce de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire* (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale.

* L'efficacité a été montrée chez des patients présentant une HTAP incluant l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite, induite par des médicaments ou des toxiques, ou associée à une cardiopathie congénitale corrigée » pour y inclure les présentations :

WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable

- Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 3 4)
- Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 4 1)

WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable

- Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 5 8)
- Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 6 5)

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

La Commission recommande la modification de l'autorisation d'accès précoce pour une durée d'un an.