

Décision n° 2025.0024/DC/SEM du 23 janvier 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité **WINREVAIR (sotatercept)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 janvier 2025.

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 l'autorisation d'accès précoce octroyée à la spécialité **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. » par le collège de la Haute Autorité de santé le 11 avril 2024 ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité Winrevair (sotatercept) ;

Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité Winrevair (sotatercept), reçue le 31 octobre 2024 ;

Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 8 novembre 2024 au demandeur ;

Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 28 novembre 2024 au demandeur ;

Vu les informations complémentaires reçues le 9 décembre 2024 ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 janvier 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **Winrevair (sotatercept)**, dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, insuffisamment contrôlés par un traitement standard optimisé de l'HTAP », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire MSD France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que 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. Sur le plan clinique, une insuffisance cardiorespiratoire est observée. La dyspnée à l'effort constitue le premier et le principal symptôme de l'HTAP. D'autres symptômes apparaissent au fur et à mesure que la maladie progresse comprenant asthénie, dyspnée au repos associée ou non à des signes d'insuffisance ventriculaire droite, des douleurs thoraciques, des palpitations, des lipothymies ou des syncopes pouvant aller jusqu'au décès du patient.

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.

- Il n'existe pas de traitement approprié dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes, en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ; ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP, dans la mesure où aucun autre traitement ne peut être proposé dans les situations d'inéligibilité aux traitements standards de l'HTAP.

Cette population représente les patients adultes ayant une HTAP, en CF II ou III de l'OMS, insuffisamment contrôlés par un traitement standard optimisé de l'HTAP.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes, en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP 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 matière d'efficacité (y compris de qualité de vie) et de tolérance. La supériorité de **Winrevair (sotatercept)** par rapport au placebo, a été démontrée 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 environ la moitié 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 participe à combler davantage un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

WINREVAIR (sotatercept) 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 tampons alcoolisés (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 + 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)

dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS :

- insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ;
- ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP. »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière et réservés aux spécialistes en pneumologie, cardiologie ou en médecine interne.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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 23 janvier 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sotatercept

**WINREVAIR 45 mg et
60 mg,****poudre et solvant pour solution injectable****Accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 15 janvier 2025**

- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS,

- insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ;
- ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

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.

Sur le plan clinique, on observe une insuffisance cardiorespiratoire. La dyspnée à l'effort constitue le premier et le principal symptôme de l'HTAP. D'autres symptômes apparaissent au fur et à mesure que la maladie progresse comprenant asthénie, dyspnée au repos associée ou non à des signes d'insuffisance ventriculaire droite, des douleurs thoraciques, des palpitations, des lipothymies ou des syncopes pouvant aller jusqu'au décès du patient.

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.

Il n'existe pas de traitement approprié dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes, en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS,

- insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ;

- ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP

dans la mesure où aucun autre traitement ne peut être proposé dans les situations d'inéligibilité aux traitements standard de l'HTAP.

Cette population représente les patients adultes ayant une HTAP, en CF II ou III de l'OMS, insuffisamment contrôlés par un traitement standard optimisé de l'HTAP.

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

Ce médicament est présumé innovant dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes, en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS,

- insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ;
- ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP

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 : la supériorité du sotatercept par rapport au placebo a été démontrée 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 environ la moitié 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 participe à combler davantage un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.1.1 Étude STELLAR	10
3.2 Profil de tolérance	18
3.2.1 Étude STELLAR	18
3.2.2 Autres données	18
3.3 Modification du parcours de soins	19
3.4 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2 Absence de traitement approprié	21
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	22
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
5.5 Recommandations	22
6. Annexe	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, insuffisamment contrôlés par un traitement standard optimisé de l'HTAP. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	sotatercept (code ATC : C02KX06) WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable <ul style="list-style-type: none"> – 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 <ul style="list-style-type: none"> – 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)
Laboratoire	MSD France
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. »
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – 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) <ul style="list-style-type: none"> – 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-

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	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)
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM¹ par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 11 avril 2024, sous la dénomination commerciale de SOTATERCEPT, dans l'indication suivante : «Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement de référence de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue parentéral de la prostacycline»
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption: 15 janvier 2025. – Contributions de parties prenantes : audition (HTaPFrance) – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

L'hypertension pulmonaire est classée en cinq grands groupes, parmi lesquels l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), qui peut être idiopathique, héréditaire, induite par des médicaments ou toxiques ou associée à certaines maladies (collagénose plus communément appelé connectivite, infection par le VIH, hypertension portale, maladie cardiaque congénitale, schistosomiase).

L'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 patients².

Cette pathologie multifactorielle se caractérise notamment par un dysfonctionnement de l'endothélium artériel pulmonaire, une altération de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et une stimulation insuffisante de la voie NO-GCs-GMPc, conduisant à une prolifération anormale des cellules musculaires lisses et endothéliales de la paroi artérielle pulmonaire.

Cette prolifération cellulaire est responsable d'une vasoconstriction et du remodelage progressif des artères pulmonaires, conduisant ainsi à une élévation graduelle de la pression artérielle pulmonaire moyenne et à des résistances vasculaires pulmonaires (RVP), aboutissant à terme à une dysfonction du ventricule droit.

Sur le plan clinique, la symptomatologie est peu spécifique et traduit essentiellement les conséquences de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires sur la fonction ventriculaire droite, responsable d'une insuffisance cardiorespiratoire. La dyspnée à l'effort constitue le premier et le principal symptôme de l'HTAP. D'autres symptômes apparaissent au fur et à mesure que la maladie progresse

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/sotatercept_decision_et_avisct_ap300.pdf

² Constantine, A., Dimopoulos, K., Haworth, S. G., Muthurangu, V., Moledina, S. Twenty-Year Experience and Outcomes in a National Pediatric Pulmonary Hypertension Service. Am J Respir Crit Care Med.2022.206 :758-766.

comprenant asthénie, dyspnée au repos associée ou non à des signes d'insuffisance ventriculaire droite, des douleurs thoraciques, des palpitations, des lipothymies ou des syncopes pouvant aller jusqu'au décès du patient.

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 français³ et européens⁴.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif principal des traitements est d'améliorer la survie, de ralentir la progression de la maladie et d'améliorer la qualité de vie, les symptômes et la capacité à l'effort.

Les recommandations françaises et européennes actuelles de prise en charge de l'HTAP sont :

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) « Hypertension artérielle pulmonaire (2020) »⁵ de la Haute Autorité de Santé ;
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2022)⁶ de l'European Society of Cardiology (ESC) / European Respiratory Society (ERS).

Elles préconisent d'adapter la stratégie thérapeutique selon la sévérité de la maladie, évaluée par le risque de mortalité à un an du patient (risque faible à élevé), avec pour objectif thérapeutique d'améliorer la survie des patients et de faciliter la réalisation des activités quotidiennes.

L'HTAP étant une maladie évolutive à court terme, un suivi régulier est nécessaire afin de déceler précocement l'aggravation clinique pour permettre ainsi une escalade thérapeutique le plus tôt possible. L'évaluation du pronostic est importante pour le choix du traitement initial et l'évaluation de la réponse au traitement

La stratégie thérapeutique d'une HTAP doit être établie par le centre de référence ou dans un centre de compétence.

La stratégie thérapeutique actuelle repose sur des classes de traitements spécifiques de l'HTAP ciblant trois voies physiopathologiques délétères impliquées principalement dans la dysfonction de la cellule endothéliale pulmonaire :

- la voie de l'endothéline-1 avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) : bosentan (TRACLEER), ambrisentan (VOLIBRIS) ;
- la voie du monoxyde d'azote (NO) avec :
 - les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (iPDE-5) : sildénafil (REVATIO), tadalafil (ADCIRCA) ;
 - un stimulateur de la guanylate cyclase (sGC) : riociguat (ADEMPAS) ;
- la voie de la prostacycline avec :
 - les analogues de la prostacycline (PGI₂) : époprosténol (FLOLAN, VELETRI), tréprostiniil (REMODULIN), iloprost (VENTAVIS),
 - un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline (IP) : selexipag (UPTRAVI).

³ Humbert, M., et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.*2006.173:1023-30.

⁴ Leber, L., et al. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ.*2021.11:2045894020977300.

⁵ Hypertension artérielle pulmonaire. Haute Autorité de Santé 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167172/fr/hypertension-arterielle-pulmonaire

⁶ Humbert, M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.*2023.61, 2200879.

Il est recommandé en 1ère intention d'effectuer un test de vasoréactivité aiguë afin d'identifier les potentiels répondeurs (<10%) à un traitement par inhibiteurs calciques.

Dans les autres cas, le choix du traitement initial dépend de l'évaluation du risque de mortalité qui est effectuée lors du bilan initial (cf. Tableau 11 : critères d'évaluation pronostiques (selon les recommandations ERS/ESC) en annexe).

En cas de non-amélioration ou de progression de la maladie, selon les recommandations européennes, une optimisation thérapeutique jusqu'à une trithérapie maximale comprenant un analogue parentéral de la prostacycline est alors proposée au patient (Figure 1).

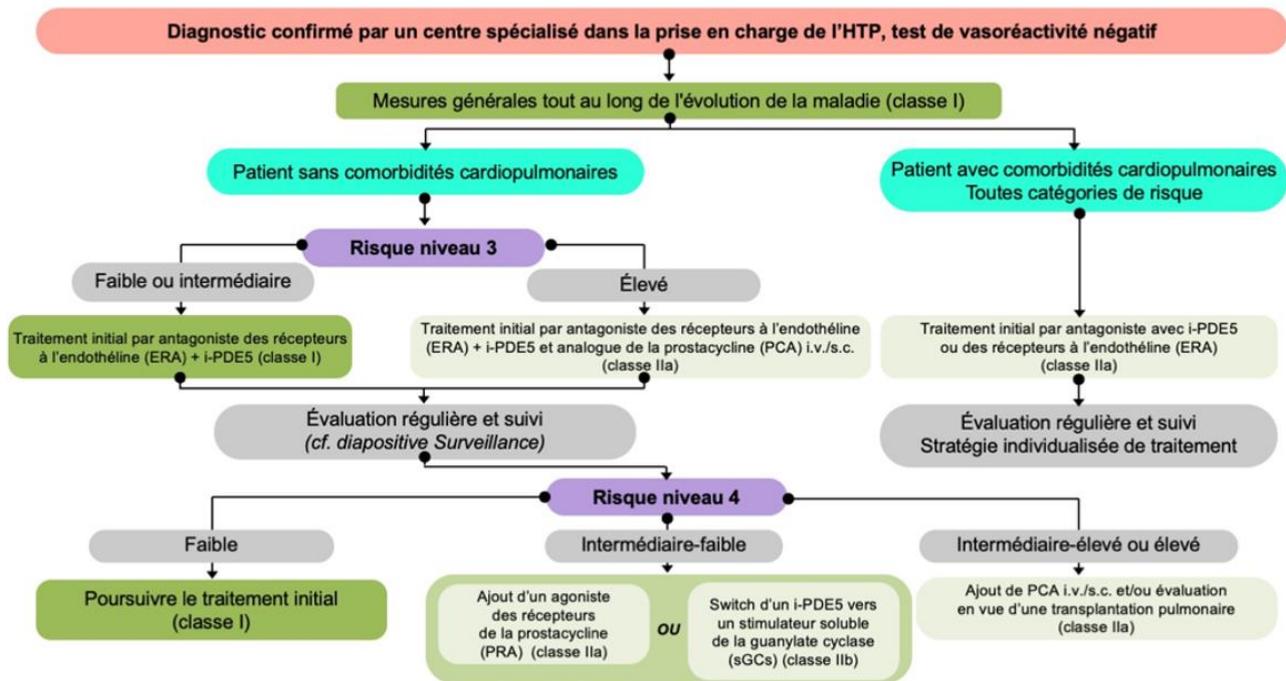


Figure 1 : Algorithme de traitement de référence de l'HTAP selon les recommandations européennes ESC/ERS 2022

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) du sotatercept dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce sont les traitements chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, en classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, insuffisamment contrôlés par un traitement optimisé de l'HTAP.

Ils concernent les patients insuffisamment traités par une bithérapie ou une trithérapie orale.

Il est rappelé que le sotatercept bénéficie d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM chez les patients en classe fonctionnelle II ou III, recevant un traitement de référence de l'HTAP en trithérapie incluant un ARE et, un iPDE5 ou un GCs, et un analogue parentéral de la prostacycline.

- Chez les patients insuffisamment contrôlés par une **trithérapie orale** optimisée (ARE + iPDE5 + prostacycline inhalée ou orale [iloprost ou selexipag] ou ARE + sGC + prostacycline inhalée ou orale [iloprost ou selexipag]) :

Les médicaments qui peuvent être utilisés chez ces patients sont les analogues de la prostacycline administrés par voie parentérale : FLOLAN (époprosténol) solution pour perfusion et ses génériques, VELETRI (époprosténol) solution pour perfusion, REMODULIN solution pour perfusion (tréprostinil)

Les analogues de la prostacycline ne sont pas indiqués dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS II. Il est rappelé que WINREVAIR (sotatercept) est indiqué en classe II et III.

Chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II, il n'existe donc pas de CCP de WINREVAIR (sotatercept) insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale optimisée.

Chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle III, les CCP sont constitués par les analogues de prostacycline administrés par voie parentérale.

Il est précisé que la prostacycline utilisée par voie inhalée ou orale (iloprost ou selexipag) dans le cadre de la trithérapie sera alors remplacée par une prostacycline administrée par voie parentérale (époprosténol ou tréprostinil).

- Chez les patients insuffisamment contrôlés par une **bithérapie** optimisée :
 - Pour les patients traités par ARE + IPDE5 ou ARE + sGC : les médicaments (Tableau 1) qui peuvent être utilisés chez ces patients sont les spécialités à base de prostacycline :
 - les analogues de la prostacycline :
 - FLOLAN / VELETRI (époprosténol) et leurs génériques administrés en IV continue,
 - REMODULIN (tréprostinil) administré en SC ou IV continue,
 - VENTAVIS (iloprost) administrée par voie inhalée.
 - l'agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline : UPTRAVI (selexipag) comprimé
 - Pour les patients traités par analogue de la prostacycline administré par voie parentérale (époprosténol ou tréprostinil), selon avis d'experts, ils ne pourraient pas recevoir d'autres médicaments en raison de contre-indications ou d'effets indésirables aux autres traitements. Il s'agirait donc de patients qui ne peuvent pas être sous trithérapie.

L'agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline, UPTRAVI (selexipag), en association à un ARE et un IPDE5, a un SMR suffisant uniquement en cas d'HTAP de classe III. UPTRAVI (selexipag) est agréé au collectivités uniquement chez les patients de classe fonctionnelle III.

Chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II, et chez les patient sous bithérapie comprenant une prostacycline administrée par voie parentérale, il n'existe donc pas de CCP de WINREVAIR (sotatercept).

Chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle III, traités par ARE + IPDE5 ou ARE + sGC , les CCP sont donc constitués par les analogues de prostacycline et l'agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline.

En résumé :

- ➔ Chez les patients en classe fonctionnelle III insuffisamment contrôlés par une **trithérapie orale**, les CCP sont constitués par les analogues de prostacycline.
- ➔ Chez les patients en classe fonctionnelle III insuffisamment contrôlés par une **bithérapie**, les CCP sont donc constitués par les analogues de prostacycline et l'agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline.
- ➔ Il n'existe pas de CCP dans les autres situations cliniques.

Tableau 1 : CCP de WINREVAIR dans le périmètre de l'accès précoce post-AMM sollicité

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Analogues de la prostacycline					
REMODULIN (tréprostinil) Bioprojet Pharma	Traitement de l'HTAP idiopathique ou à transmission héréditaire dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III selon la New York Heart Association (NYHA).	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	ASMR IV dans le traitement de l'HTAP idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.	Oui
FLOLAN et ses génériques (époprosténol) GlaxoSmithKline	FLOLAN est indiqué dans le traitement au long cours, en perfusion continue, de l'HTAP: - HTAP idiopathique - familiale ou sporadique, - HTAP associée à une collagénose systémique, Chez les patients en stade clinique fonctionnel III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association).	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Important	ASMR II dans la prise en charge des patients atteints d'une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite de classe fonctionnelle III ou IV.	Oui
VELETRI (époprosténol) Actelion Pharmaceuticals France	VELETRI est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héréditaire et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort.	23/07/2014	Important	VELETRI (époprosténol), médicament hybride de FLOLAN et ses génériques : ASMR V par rapport à ces spécialités	Oui
VENTAVIS (iloprost) Bayer Healthcare	Traitement de l'HTAP primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III .	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	ASMR IV dans le traitement l'HTAP idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.	Oui
Agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline					
UPTRAVI (selexipag) Actelion Pharmaceuticals France	Traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II-III , soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments. L'efficacité a été démontrée sur une population de patients atteints d'HTAP, comprenant des HTAP idiopathiques et héréditaires, des HTAP associées à une connectivite et des HTAP associées à une cardiopathie congénitale simple corrigée	25/10/2017 (inscription)	Faible dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, en trithérapie avec un ARE et un iPDE-5 chez les patients insuffisamment contrôlés par ces deux molécules associées, Insuffisant dans les autres indications de l'AMM.	UPTRAVI, en association à un ARE et un IPDE5, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle III. Sans objet dans les autres indications de l'AMM.	Oui

→ Traitements non médicamenteux

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.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert pour les patients ayant une HTAP, en classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, insuffisamment contrôlés par un traitement optimisé de l'HTAP.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation du sotatercept repose sur une étude (STELLAR) de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, réalisée chez des patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de l'OMS II ou III.

L'indication revendiquée pour l'accès précoce s'adresse à une population plus restreinte que celle incluse dans STELLAR.

Des données de tolérance issues d'une étude de suivi (SOTERIA) et de résultats poolés de différentes études sont également disponibles.

3.1.1 Étude STELLAR

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique (126 centres dont 13 en France) ayant comparé le sotatercept au placebo, en association à un traitement de référence de l'HTAP.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sotatercept, en association à un traitement de l'HTAP, à la semaine 24, chez les patients adultes atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II ou III.

La durée de la phase en double aveugle a été de 24 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 3 mois supplémentaires.

L'étude a débuté le 25 janvier 2021 (1^{er} patient inclus) et la date de l'extraction des données pour l'analyse principale de la période de traitement en double aveugle à 24 semaines a eu lieu le 26 août 2022.

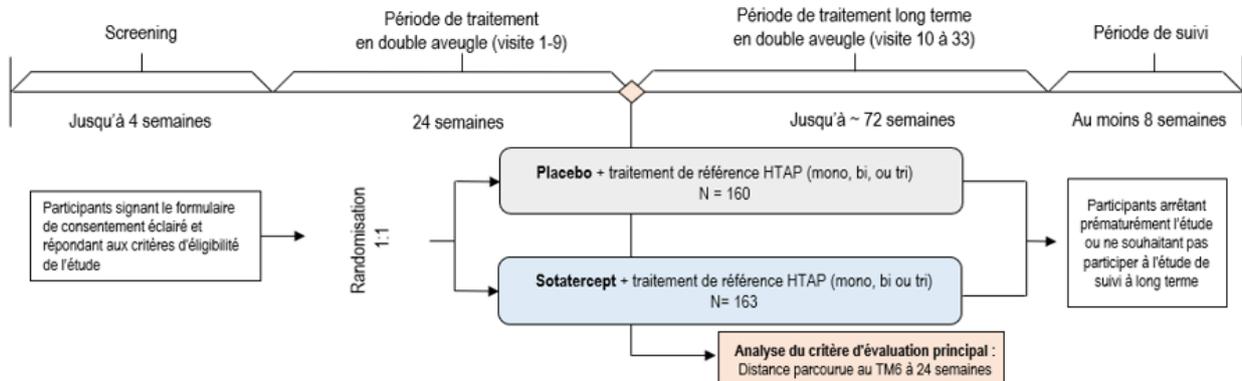
Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- sotatercept + traitement de référence (n = 163) : dose initiale de 0,3 mg/kg avec une dose cible de 0,7 mg/kg, en injection sous-cutanée toutes les 3 semaines
- placebo + traitement de référence (n = 160) : injection sous-cutanée toutes les 3 semaines

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : classe fonctionnelle de l'OMS (CF II ou III), traitement de l'HTAP (monothérapie-bithérapie, ou trithérapie).

Tous les patients recevaient un traitement de référence de l'HTAP en monothérapie, bithérapie ou trithérapie, et/ou des diurétiques conformément aux recommandations en vigueur et depuis au moins 90 jours avant la randomisation. Les traitements de l'HTAP sont ceux ayant une AMM en monothérapie ou en association de traitement comprenant un ARE, un iPDE-5, ou un sGC, et/ou un PGI2.



Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6) entre l'inclusion et la semaine 24.

Le seuil de différence considéré comme cliniquement pertinent sur le TM6 est de +33 mètres⁷.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été :

- Critère composite d'amélioration, défini comme la proportion de patients atteignant l'ensemble des paramètres suivants à la semaine 24 :
 - augmentation de la distance parcourue au test de marche \geq à 30m,
 - diminution du taux de NT-proBNP \geq 30% ou un maintien/atteinte du taux de NT-proBNP < 300 ng/L,
 - amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS ou un maintien en classe fonctionnelle II ;
- Variation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) à la semaine 24 ;
- Variation du taux de N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) à la semaine 24 ;
- Amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS à la semaine 24 ;
- Délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou décès évalué par un comité d'adjudication central indépendant, défini par :
 - le décès de toutes causes,
 - l'inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation,
 - la nécessité de débiter un traitement de secours par un traitement de référence de l'HTAP approuvé ou nécessité d'augmenter la dose de la perfusion de prostacycline de 10 % ou plus,
 - la nécessité d'une septostomie atriale,
 - l'hospitalisation liée à une aggravation de l'HTAP (\geq 24h),
 - la progression de l'HTAP (définie par une dégradation de la classe fonctionnelle de l'OMS et par une détérioration de la distance parcourue au test de marche de 6 min de \geq 15% par rapport à l'inclusion) ;

⁷ Moutchia, J., et al. Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med.2023.207:1070-9.

- Proportion de patients atteignant ou maintenant un faible score de risque au score de risque français à la semaine 24 ;
- Variation du score de qualité de vie des domaines évaluant les impacts physiques, les symptômes cardiopulmonaires et les impacts cognitifs et émotionnels de l'échelle PAH-SYMPACT.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient une HTAP symptomatique classée selon la classe fonctionnelle de l'OMS II ou III. Ils avaient eu un diagnostic par cathétérisme cardiaque droit documenté à l'inclusion, confirmant le diagnostic d'HTAP de groupe 1 selon la classification de l'OMS dans l'un des sous-types suivants :

- HTAP idiopathique
- HTAP héréditaire
- HTAP associée à la prise de médicaments ou de toxiques
- HTAP associée à une connectivite
- HTAP associée à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé depuis au moins un an.

À l'inclusion la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6) était ≥ 150 m et ≤ 500 m.

Un total de 163 patients a été randomisé dans le groupe sotatercept et 160 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes (cf.

Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion – (Population FAS) – Étude STELLAR

Paramètres		Placebo N	Sotatercept N	Total N
Population totale		160	163	323
Age, années – Moyenne (ET)		48,3 (15,5)	47,6 (14,1)	47,9 (14,8)
Sexe féminin, n (%)		127 (79,4)	129 (79,1)	256 (79,3)
Poids, kg – Moyenne (ET)		72,8 (17,64)	71,8 (19,0)	72,3 (18,32)
Durée depuis le diagnostic HTAP, années – Moyenne (ET)		8,3 \pm 6,7	9,2 \pm 7,3	8,8 \pm 7,0
Classification HTAP, n (%)	Idiopathique	106 (66,3)	83 (50,9)	189 (58,5)
	Héréditaire	24 (15,0)	35 (21,5)	59 (18,3)
	Associée à une connectivite	19 (11,9)	29 (17,8)	48 (14,9)
	Associée à la prise de médicaments ou de toxiques	4 (2,5)	7 (4,3)	11 (3,4)
	Associée à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé depuis au moins un an	7 (4,4)	9 (5,5)	16 (5,0)
Classe fonctionnelle OMS, n (%)	Classe fonctionnelle OMS II	78 (48,8)	79 (48,5)	157 (48,6)
	Classe fonctionnelle OMS III	82 (51,3)	84 (51,5)	166 (51,4)
Distance parcourue au TM6, m – Moyenne (ET)		407,0 \pm 78,2	398,5 \pm 83,5	402,7 \pm 80,9

Le détail du traitement de l'HTAP des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Traitement standard de l'HTAP à l'inclusion – (Population FAS – Cutoff du 26 août 2022) – Etude STELLAR

Traitement standard	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)
Traitement par prostacyclines			
Oui	117 (73,1)	114 (69,9)	231 (71,5)
– Parentérales (PGI2)	65 (40,6)	65 (39,9)	130 (40,2) ¹
– Orale	37 (23,1)	39 (23,9)	76 (23,5)
– Inhalées	15 (9,4)	10 (6,1)	25 (7,7)
Non	43 (26,9)	49 (30,1)	92 (28,5)
Monothérapie	4 (2,5)	9 (5,5)	13 (4,0)
iPDE5	1 (0,6)	5 (3,1)	6 (1,9)
sGC	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
ARE	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
Prostacycline parentérales (PGI2)	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
Bithérapie	55 (34,4)	56 (34,4)	111 (34,4)
ARE + iPDE5	38 (23,8)	36 (22,1)	74 (22,9)
ARE + sGC	2 (1,3)	6 (3,7)	8 (2,5)
ARE + prostacyclines parentérales (PGI2)	3 (1,9)	4 (2,5)	7 (2,2)
ARE + prostacycline inhalée	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,6)
iPDE5 + prostacyclines parentérales (PGI2)	3 (1,9)	5 (3,1)	8 (2,5)
iPDE5 + prostacycline orale	4 (2,5)	3 (1,8)	7 (2,2)
iPDE5 + prostacycline inhalée	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
sGC + prostacyclines parentérales (PGI2)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
sGC + prostacycline orale	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,6)
Trithérapie	101 (63,1)	98 (60,1)	199 (61,6)
ARE + iPDE5 + prostacyclines parentérales (PGI2)	49 (30,6)	45 (27,6)	94 (29,1)
ARE + iPDE5 + prostacycline orale	27 (16,9)	27 (16,6)	54 (16,7)
ARE + iPDE5 + prostacycline inhalée	9 (5,6)	7 (4,3)	16 (5,0)
ARE + sGC + prostacyclines parentérales	8 (5,0)	8 (4,9)	16 (5,0)
ARE + sGC + prostacycline orale	4 (2,5)	9 (5,5)	13 (4,0)
ARE + sGC + prostacycline inhalée	4 (2,5)	2 (1,2)	6 (1,9)

Ces données permettent :

- De préciser la population revendiquée dans le cadre de la demande d'accès précoce :
 - 67 patients recevant une trithérapie orale, 31 patients dans le bras placebo et 36 patients dans le bras sotatercept, soit 20,7% de la population STELLAR ;
 - 112 patients recevant une bithérapie, 56 patients dans le bras placebo et 56 dans le bras sotatercept, soit 34,7% de la population STELLAR ;
 - ces deux populations représentent donc 55,4% de l'étude STELLAR.
- De distinguer le nombre de patients traités par prostacycline orale de celui de patients traités par prostacycline parentérale :
 - 110 patients traités par une trithérapie parentérale soit 34,1% de la population STELLAR.
 - 67 patients traités par une trithérapie orale soit 20,7% de la population STELLAR.

Résultats sur le critère de jugement principal

On ne dispose pas de données cliniques spécifiques de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce.

Dans la population totale, plus large que la population revendiquée dans la demande d'accès précoce, une différence statistiquement significative de la distance médiane de +40,8 mètres (IC95% [27,5 ; 54,1], $p < 0,001$) a été démontrée en faveur de sotatercept au test de marche de six minutes (Tableau 4).

Tableau 4. Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (mètres) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion – (Population FAS – Analyse de la période de traitement en double aveugle à la semaine 24, Cutoff du 26 août 2022) – Étude STELLAR

Paramètres	Placebo N	Sotatercept N
Population totale	160	163
À l'inclusion		
Médiane	427,1	417,0
Min ; Max	151,5 ; 514,5	160,5 ; 497,5
Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes à la semaine 24 par rapport à l'inclusion		
Estimation médiane* (Min ; Max)	1,0 (-1,0 ; 5,0)	34,4 (32,5 ; 35,5)
Hodges-Lehmann Location Shift** (IC à 95 %)		40,8 (27,5 ; 54,1)
p-value (Wilcoxon)		< 0,001
Moyenne (ET)	-1,4 (72,01)	40,1 (64,30)

* Médiane de toutes les différences appariées après imputation

** Changement de localisation de Hodges-Lehmann par rapport à l'estimation placebo (médiane de toutes les différences appariées)

ET : Écart-type ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

Il est noté que la mesure du TM6 est absente pour 13 patients ans le groupe placebo et 6 dans le groupe sotatercept. La pertinence clinique de l'effet observé sur le test de marche est à modérer car la différence a pu être surestimée par les méthodes d'imputation des données manquantes.

Les analyses en sous-groupes du critère de jugement principal, pré-spécifiées au protocole, ont montré une quantité d'effet similaire chez les patients traités en bithérapie (+43,2 mètres ; IC95% [21,0 ; 65,4]) et en trithérapie (+43,5 mètres ; IC95% [26,5 ; 60,4]).

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha uniquement dans la population totale

En l'absence d'analyse prévue avec un contrôle du risque alpha dans la population revendiquée pour la demande d'accès précoce, seuls les résultats sur les critères de jugement secondaires dans la population totale sont par conséquent décrits dans cet avis.

- Proportion de patients atteignant le critère composite d'amélioration (MCI) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion

Le critère composite d'amélioration (MCI) s'appuie sur le statut de risque du patient en se fondant sur les 3 principaux facteurs de risque de l'HTAP (CF, taux de NT-proBNP et distance parcourue au TM6).

Dans la population totale, la proportion de patients dans le groupe sotatercept a été atteinte pour 38,9% des patients à la semaine 24 et de 10,1% dans le groupe placebo ($p < 0,001$) (Tableau 5).

L'amélioration simultanée des 3 facteurs de risque est corrélée à une réduction du risque relatif de mortalité de plus de 50%⁸.

Tableau 5. Critère composite d'amélioration à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (Population FAS – Analyse de la période de traitement en double aveugle à la semaine 24, Cutoff du 26 août 2022) – Étude STELLAR

Paramètres	Placebo N	Sotatercept N
Population totale	160	163
Oui, n (%)	16 (10,1)	63 (38,9)
p		<0,001

- Variation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion

Dans la population totale, la variation médiane des résistances vasculaires pulmonaires à la semaine 24, par rapport à l'inclusion, a été statistiquement significative en faveur du groupe sotatercept par rapport au groupe placebo avec une diminution médiane des RVP de -234,6 dynes*sec/cm5 (IC95% [-288,37 ; -180,75], $p < 0,001$) à la semaine 24 (Tableau 6).

Une diminution des RVP traduit un bénéfice sur le remodelage vasculaire pulmonaire associé à l'HTAP. La pertinence clinique de la différence observée n'est pas connue.

Tableau 6. Variation des résistances vasculaires pulmonaires (dynes*sec/cm5) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (Population FAS – Analyse de la période de traitement en double aveugle à la semaine 24, Cutoff du 26 août 2022) - Étude STELLAR

Paramètres	Placebo N	Sotatercept N
Population totale	160	163
Estimation médiane* (min, max)	32,8 (24,0 ; 40,0)	-165,1 (-184,0 ; -152,0)
Hodges-Lehmann Location Shift** (IC à 95%)		-234,6 (-288,37 ; -180,75)
p		< 0,001

* Médiane de toutes les différences appariées après imputation

** Changement de localisation de Hodges-Lehmann par rapport à l'estimation placebo (médiane de toutes les différences appariées)

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

⁸ Hoeper, M. M., et al. Prognostic value of improvement endpoints in pulmonary arterial hypertension trials: A COMPERA analysis. J Heart Lung Transplant.2022.41:971-81.

- Variation du taux de NT-proBNP à la semaine 24 par rapport à l'inclusion

Dans la population totale, la variation médiane du taux de NT-proBNP à la semaine 24, par rapport à l'inclusion, a été statistiquement significative en faveur du groupe sotatercept par rapport au groupe placebo, avec une diminution médiane du taux de NT-proBNP de -441,6 pg/mL (IC95% [-573,54 ; -309,61], p<0,001) à la semaine 24 (Tableau 7).

Tableau 7. Variation du taux de NT-proBNP (pg/mL) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (Population FAS – Analyse de la période de traitement en double aveugle à la semaine 24, Cutoff du 26 août 2022) - Étude STELLAR

Paramètres	Placebo N	Sotatercept N
Population totale	160	163
Estimation médiane* (min, max)	58,6 (44,0 ; 73,0)	-230,3 (-236,0 ; -223,0)
Hodges-Lehmann Location Shift** (IC à 95 %)		-441,6 (-573,54 ; -309,61)
p		< 0,001

* Médiane de toutes les différences appariées après imputation

** Changement de localisation de Hodges-Lehmann par rapport à l'estimation placebo (médiane de toutes les différences appariées)

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%.

- Amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion

Dans la population totale, deux fois plus de patients dans le groupe sotatercept (29,4) ont amélioré leur classe fonctionnelle de l'OMS à la semaine 24 par rapport au groupe placebo (13,8%) (p<0,001), (Tableau 8).

Tableau 8. Amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (Population FAS – Analyse de la période de traitement en double aveugle à la semaine 24, Cutoff du 26 août 2022) - Étude STELLAR

Paramètres	Placebo N	Sotatercept N
Population totale	160	163
Oui, n (%)	22 (13,8)	48 (29,4)
p		<0,001

- Délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou décès à la date du cutoff du 26 août 2022

Le délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou décès a été évalué par un comité d'adjudication central indépendant à la date du cutoff du 26 août 2022.

Dans la population totale, après un suivi médian de 32,7 semaines, le délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou décès a été réduit de 84% dans le groupe sotatercept par rapport au placebo (HR : 0,163, IC95% [0,076 ; 0,347], p<0,001).

Le nombre de patients décédés ou ayant eu au moins un évènement d'aggravation clinique a été de 9 (5,5 %) dans le groupe sotatercept et de 42 (26,3 %) dans le groupe placebo. Les premiers évènements survenus par ordre de fréquence étaient la nécessité de débiter un traitement de secours par un traitement de référence de l'HTAP approuvé ou nécessité d'augmenter la dose de la perfusion de prostacycline de 10 % ou plus, la détérioration de l'HTAP, l'hospitalisation liée à l'HTAP, le décès, l'inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation.

Tableau 9 : Délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou décès clinique (Population FAS – Cutoff du 26 août 2022) - Étude STELLAR

Paramètres	Placebo N	Sotatercept N
Population totale	160	163
Patients ayant eu un évènement, n (%)	42 (26,3)	9 (5,5)
Délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou décès		
Hazard Ratio (IC à 95 %)	NA	0,163 (0,076 ; 0,347)
p	N/A	< 0,001

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

- Proportion de patient atteignant un faible score de risque au score de risque français à la semaine 24 par rapport à l'inclusion

Dans la population totale, le sotatercept a amélioré de façon statistiquement significative la proportion de patients ayant atteint ou maintenu un faible score de risque au score de risque français à la semaine 24 (39,5%) par rapport au groupe placebo (18,2%) ($p < 0.001$) (Tableau 10).

Une amélioration du score de risque français simplifié est un facteur prédictif de la mortalité et du besoin de transplantation⁹.

Tableau 10. Proportion de patients ayant atteint ou maintenu un faible score de risque au score de risque français à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (Population FAS – Analyse de la période de traitement en double aveugle à la semaine 24, Cutoff du 26 août 2022) - Étude STELLAR

Paramètres	Placebo N	Sotatercept N
Population totale	160	163
Oui	29 (18,2)	64 (39,5)
p	NA	<0,001

Qualité de vie

Dans la population totale, l'évaluation de la variation du score de qualité de vie PAH-SYMPACT des 3 domaines pré-spécifiés (« Impacts physiques, Symptômes cardiopulmonaires et Impacts cognitifs et émotionnels ») à la semaine 24 par rapport à l'inclusion faisait partie des critères secondaires hiérarchisés de l'étude STELLAR.

Les scores du PAH-SYMPACT pour tous les domaines varient de 0 à 4, les scores plus élevés indiquant une plus grande gravité des symptômes ou un impact plus grave. Il n'existe pas de donnée concernant des seuils de variation et potentielles interprétations de ces seuils.

Dans la population totale, il a été mis en évidence une amélioration statistiquement significative du score de qualité de vie PAH-SYMPACT des domaines « Impacts physiques » (-0,26, IC95% [-0,490 ; -0,040], $p=0,010$) et « Symptômes cardiopulmonaires » (-0,13, IC95% [-0,256 ; -0,014], $p=0,028$). Aucune amélioration statistiquement significative n'a été mise en évidence sur le domaine « Impacts cognitifs et émotionnels » (-0,16, IC95% [-0,399 ; 0,084], non significatif).

⁹ Hoeper, M. M., et al. Prognostic value of improvement endpoints in pulmonary arterial hypertension trials: A COMPERA analysis. J Heart Lung Transplant.2022.41:971-81.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Étude STELLAR

Les résultats dans la sous-population de patients revendiquée dans le cadre de l'accès précoce ne sont pas disponibles. Le profil de tolérance décrits ci-dessous est celui rapporté dans la population générale.

A la date du cutoff du 26 août 2022, la population de tolérance était constituée de 163 patients du groupe sotatercept et 160 patients du groupe placebo et correspondait à la population définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du sotatercept.

À cette date, la durée médiane d'exposition au traitement était dans le groupe sotatercept de 252,0 jours (min-max : 61 - 518) et dans le groupe placebo de 229,5 jours (min-max : 21 – 566).

L'incidence globale des événements indésirables (EI) tous grades confondus apparus durant la prise de traitement était comparable entre les 2 groupes de traitement (90,8% pour le groupe sotatercept vs. 91,9% pour le groupe placebo).

L'incidence des EI était plus élevée dans le groupe sotatercept que dans le groupe placebo pour les EI considérés comme liés au traitement (47,2% vs. 26,9%) et pour les EI d'intérêt particulier, télangiectasies (14,1% vs. 3,8%).

Les incidences des EI graves (22,1% vs. 27,5%), des arrêts de traitement pour EI (3,7% vs. 6,9%) et pour EI graves (2,5% vs. 5,6%), et des EI graves conduisant au décès (1,2% vs. 4,4%) étaient moins fréquentes dans le groupe sotatercept que dans le groupe placebo.

Parmi les EI rapportés avec une incidence $\geq 5\%$, l'incidence était plus élevée (différence $\geq 5\%$ entre les 2 groupes de traitement) dans le groupe sotatercept par rapport au groupe placebo pour les EI suivants : maux de tête (23,9% vs 16,3%), épistaxis (20,2% vs 1,9%), sensations vertigineuses (14,7% vs 4,4%) et télangiectasie (14,1% vs 3,8%). En revanche, l'incidence des dyspnées (3,1% vs 9,4%) et de l'hypertension artérielle pulmonaire (1,8% vs 6,9%) était inférieure dans le groupe sotatercept par rapport au groupe placebo.

Une chute, une hémoptysie et une sarcoïdose étaient les EIG considérés comme liés au traitement par l'investigateur dans le groupe sotatercept. L'hémoptysie et la sarcoïdose ont été les EIG du groupe sotatercept ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Les EI télangiectasies étaient le seul événement indésirable d'intérêt particulier. L'incidence était plus fréquemment rapportée dans le groupe sotatercept (14,1%) que dans le groupe placebo (3,8%).

Aucun des décès rapportés dans chacun des 2 groupes n'a été considéré par les investigateurs comme lié au traitement.

Les résultats d'un suivi supplémentaire de 3 mois (cutoff au 6 décembre 2022 - exposition médiane : 290,0 jours) ont été cohérents avec les résultats de tolérance dans la population ci-dessus et n'a pas montré de nouveau signal de tolérance.

3.2.2 Autres données

L'étude SOTERIA est une étude en ouvert, de suivi de différentes études (dont STELLAR) d'une durée allant jusqu'à 7 ans dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme de WINREVAIR (sotatercept). Seules des données intermédiaires à 1 an de cette étude (en cours, n=467), sont disponibles. Ces données sont peu matures et ne permettent pas à ce jour de fournir des informations suffisamment robustes sur la tolérance du sotatercept.

Les résultats de l'analyse poolée des données des études de phase 2 et 3 (exposition médiane : 657,0 jours) n'ont pas montré de nouveaux effets indésirables et confirment le profil de tolérance du sotatercept.

3.3 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.4 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier ; plusieurs études sont en cours dans :

- l'HTAP chez des patients adultes atteints d'HTAP de classe fonctionnelle OMS III ou IV et à haut risque de mortalité ;
- l'HTAP chez des patients adultes atteints d'HTAP à risque intermédiaire ou élevé nouvellement diagnostiqués ;
- l'hypertension pulmonaire pré & post capillaire combinée associée à une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

4. Discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance repose sur l'étude STELLAR. Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, de supériorité, en association à un traitement de l'HTAP chez 323 patients. La durée de la phase en double aveugle a été de 24 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 3 mois supplémentaires.

Remarques sur les patients de l'étude

Le laboratoire sollicite un accès précoce dans une indication qui ne précise pas le type d'HTAP.

De plus, le nombre de patients avec HTAP associée une cardiopathie congénitale et celles associées à l'utilisation de toxiques ou certains médicaments inclus dans l'étude STELLAR est limité (inférieur à 10 patients).

Une stratification a été effectuée selon les modalités de traitement de l'HTAP à l'inclusion : monothérapie, bithérapie ou trithérapie. Ces traitements ont été poursuivis au cours de l'étude. Les patients mal stratifiés au moment de la randomisation ont été analysés selon la strate dans laquelle ils étaient supposés être randomisés, ce qui modifie ipso facto la stratification du tirage au sort et qui n'a pas été quantifié.

La population revendiquée dans la demande d'accès précoce ne correspond pas à une population prédéfinie ni stratifiée lors du tirage au sort. On ne peut pas être assuré d'une répartition homogène des facteurs pronostiques ce qui expose donc à un biais de confusion.

On ne dispose pas de données cliniques spécifiques de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce.

Au total, WINREVAIR (sotatercept) a démontré sa supériorité par rapport à placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (STELLAR) menée chez 323 atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, uniquement **dans la population totale et non dans la population revendiquée** dans le cadre de la demande d'accès précoce :

- sur le test de marche à 6 minutes (+40,8 mètres, IC95% [27,5 ; 54,1], $p < 0,001$), critère de jugement principal ;
- concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal, il est rappelé que conformément aux recommandations françaises et européennes, la distance au test de marche de 6 minutes est un facteur pronostic utilisé pour évaluer le risque de décès à un an du patient mais il ne peut pas être interprété isolément des autres facteurs pronostics¹⁰ (notamment classe fonctionnelle et pression artérielle pulmonaire) ;
- une amélioration observée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment :
 - de la capacité fonctionnelle évaluée à la semaine 24 sur le changement de classe fonctionnelle de l'OMS (29,4% des patients du groupe sotatercept versus 13,8% du groupe placebo, $p < 0,001$) ;
 - du risque de morbi-mortalité évalué à la semaine 24, sur un critère composite d'amélioration de la maladie (38,9% des patients du groupe sotatercept versus 10,1% du groupe placebo, $p < 0,001$) et sur l'atteinte ou le maintien d'un faible score de risque au score de risque français (39,5% des patients du groupe sotatercept versus 18,2% du groupe placebo, $p < 0,001$) ;

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la population correspondant à l'indication revendiquée dans le cadre de la demande d'accès précoce ne correspond pas à la population de l'étude ;
- un effet modeste sur la qualité de vie ;
- une tolérance avec un risque de 20% d'événements liés au traitement, notamment de sensations vertigineuses, épistaxis et télangiectasies ;
- des patients ont été rapportés dans des mauvaises strates lors de la randomisation ;
- des données manquantes chez 19 patients (13 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe sotatercept), entraînant une possible surestimation des différences observées ;
- du faible recul concernant à la fois l'efficacité et la tolérance (médiane de suivi de 8 mois pour l'analyse principale) ;
- des valeurs manquantes supposées corrélées aux données observées, sans que cela puisse être vérifié ;
- de nombreuses déviations majeures au protocole, en lien avec le traitement ou les visites manquées (notamment la mesure du critère de jugement chez 14% des inclus) : 73 (44,8%) patients du groupe sotatercept et 66 (41,3%) patients du groupe placebo ;
- du calcul de l'effectif fondé sur une différence attendue de 25 m entre les groupes alors que la différence minimale cliniquement pertinente est de 33 m¹¹ ;
- de la place seulement en 4^e position du critère secondaire concernant l'amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS alors qu'il s'agit du seul critère secondaire à avoir été pris en compte pour le contrôle des risque d'erreur de type II.

¹⁰ Humbert, M., et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J.2022.43:3618-731.

¹¹ Moutchia J. Minimal clinically important difference in the 6-minute-walk distance for patients with pulmonary arterial hypertension. 2023.Am J Respir Crit Care Med(207):1070-9.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites importantes en termes de transposabilité des résultats dans l'indication revendiquée, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. 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 :

5.1 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.

Sur le plan clinique, on observe une insuffisance cardiorespiratoire. La dyspnée à l'effort constitue le premier et le principal symptôme de l'HTAP. D'autres symptômes apparaissent au fur et à mesure que la maladie progresse comprenant asthénie, dyspnée au repos associée ou non à des signes d'insuffisance ventriculaire droite, des douleurs thoraciques, des palpitations, des lipothymies ou des syncopes pouvant aller jusqu'au décès du patient.

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.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes, en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS,

- insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la proscycline administré par voie parentérale ;
- ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP.

dans la mesure où aucun autre traitement ne peut être proposé dans les situations d'inéligibilité aux traitements standard de l'HTAP.

Cette population représentent les patients adultes ayant une HTAP, en CF II ou III de l'OMS, insuffisamment contrôlés par un traitement standard optimisé de l'HTAP.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

Ce médicament est présumé innovant dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes, en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS,

- insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ;
- ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP

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 : la supériorité du sotatercept par rapport au placebo a été démontrée 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 environ la moitié 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 participe à combler davantage comble un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication «Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS,

- **insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ;**
- **ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP. »**

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 une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.**

6. Annexe

Tableau 11 : critères d'évaluation pronostiques (selon les recommandations ERS/ESC)

Facteur pronostique (mortalité estimée à 1 an)	Risque faible (< 5%)	Risque intermédiaire (5-10%)	Risque élevé (> 10 %)
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Non	Non	Oui
Aggravation des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Fréquentes
Classe fonctionnelle NYHA	I-II	III	IV
Distance parcourue lors du TM6	> 440 m	165 à 440 m	< 165 m
Épreuve fonctionnelle à l'exercice (EF-X)	Pic VO ₂ > 15 ml/mn/kg (> 65 % de la valeur prédite) Pente VE/VCO ₂ < 36	Pic VO ₂ entre 11 et 15 ml/mn/kg (35-65 % de la valeur prédite) Pente VE/VCO ₂ entre 36 et 44,9	Pic VO ₂ < 11 ml/mn/kg (<35 % de la valeur prédite) Pente VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP ou NT-pro-BNP	< 50 ng/l < 300 ng/l	50 à 300 ng/l 300 à 1400 ng/l	> 300 ng/ > 1400 ng/l
Echocardiographie ou IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm ² Absence d'épanchement péricardique	Surface OD entre 18 et 26 cm ² Epanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm ² Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m ² SvO ₂ > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/mn/m ² SvO ₂ 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m ² SvO ₂ < 60 %