



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

WINREVAIR (sotatercept)

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II ou III, en association aux traitements standards en bithérapie ou en trithérapie.

Validé par la CEESP le 11 mars 2025

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	30
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	37
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	40
4.1. Synthèse des données d'efficacité	40
4.2. Choix structurants	42
4.3. Modélisation	47
4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités	62
4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts	68
4.6. Validation du modèle	71
4.7. Analyse de l'incertitude	73
4.8. Résultats de l'analyse de référence	80
4.9. Exploration de l'incertitude	84
4.10. Résultats des analyses exploratoires en sous-groupe	91
5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	94
5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	94
5.2. Méthode et hypothèses	97
5.3. Exploration de l'incertitude	107
5.4. Présentation des résultats	111
Table des annexes	118
Table des illustrations et des tableaux	126
Références bibliographiques	131
Abréviations et acronymes	134

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 – mars 2025 – ISBN : 978-2-11-179562-4

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société MSD France, soutient une demande de première inscription de WINREVAIR (sotatercept) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), en classe fonctionnelle OMS II ou III, en association à un traitement standard de l'HTAP en bithérapie ou en trithérapie dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 22/08/2024 en procédure centralisée « 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 ».

L'industriel estime la population cible au minimum à 3 363 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce publiée sur le site du CEPS au 27/09/2024 était de 6 393,00 € hors taxe (HT) pour un flacon de 45 mg et de 8 524,00 € HT pour un flacon de 60 mg.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- un RDCR de 461 452 €/QALY versus bithérapie et trithérapie standard aux prix de [REDACTED] € TTC pour un flacon de 45 mg, [REDACTED] € TTC pour un flacon de 60 mg, [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 40 mg et [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 60 mg retenus dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de 1 425 millions d'€ sur trois ans aux prix de [REDACTED] € TTC pour un flacon de 45 mg, [REDACTED] € TTC pour un flacon de 60 mg, [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 40 mg et [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 60 mg retenus dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant la même pathologie (HTAP) dans d'autres niveaux de sévérité ou dans une population pédiatrique.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'utilisateurs

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association HTAP France a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant les contraintes de la pathologie sur le quotidien des patients, l'absence de traitement curatif et la nécessité de continuer l'amélioration de la prise en charge de l'HTAP notamment avec des traitements moins invasifs que les traitements actuellement disponibles.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'efficacité de sotatercept dans la prise en charge des patients adultes atteints d'HTAP en CF OMS II ou III, recevant un traitement standard de l'HTAP en bithérapie ou en trithérapie.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du sotatercept en association avec les traitements standards dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes et 5 réserves mineures.

Les réserves importantes portent sur :

- le maintien d'un effet du traitement sur l'amélioration des CF à long terme non démontré par les données observées dans les essais ;
- l'application insuffisamment justifiée d'un risque relatif sur des données regroupées des deux bras de traitement de l'essai STELLAR pour l'estimation des probabilités de transition à partir des CF I et CF IV, entraînant un risque de surestimation de l'efficacité de sotatercept ;
- l'incertitude liée à la méthode d'estimation des scores d'utilité qui est insuffisamment explorée et discutée.

Les réserves importantes et mineures sont détaillées dans le tableau 1 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'efficacité.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Aux prix revendus de sotatercept de [REDACTED] € TTC pour un flacon de 45 mg, [REDACTED] € TTC pour un flacon de 60 mg, [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 45 mg et [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 60 mg, sur un horizon temporel de 25 ans et selon les choix et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel dans la modélisation, l'évaluation économique de sotatercept en association aux traitements standards versus les traitements standards seuls aboutit à :

- un surcoût actualisé de 1 604 665 € par patient, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 1 956 441 € dans le bras sotatercept en association aux traitements standards et à 351 776 € dans le bras traitements standards seuls. Le coût d'acquisition de sotatercept représente 73% de l'ensemble des coûts relatifs au bras sotatercept ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisé de 3,49 années de vie gagnées (AVG) et de 3,48 années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY), égal à la différence entre les bénéfices de 9,29 AVG et 8,29 QALY gagnées pour le bras sotatercept en association aux traitements standards et de 5,80 et 4,81 pour le bras traitements standards seuls ;
- un RDCR de 460 697 €/AVG et de 461 452 €/QALY.

Les analyses de sensibilité déterministes ont permis d'explorer une partie de l'incertitude associée à la modélisation.

Toutes choses égales par ailleurs, les principaux paramètres affectant la variabilité du RDCR sont les risques relatifs (RR) appliqués sur la détérioration et l'amélioration de la CF pour le bras

sotatercept en association aux traitements standards par rapport au bras traitements standards seuls avec des variations respectives du RDCR de -12,1% à +62,0% et -10,6% à +16,7%.

La disposition à payer pour laquelle sotatercept en association avec les traitements standards a une probabilité d'être coût-efficace de 80% est d'environ 510 000 €/QALY.

Bien que l'approche méthodologique retenue par l'industriel ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider l'analyse, les résultats sont empreints d'une forte incertitude, en lien avec :

- le maintien d'un effet du traitement sur l'amélioration des CF non démontré par les données observées dans les essais après 72 semaines (un déclin progressif a été considéré par l'industriel dans l'analyse de référence à partir de la semaine 108). Une perte d'effet immédiate sur l'amélioration de la CF uniquement à partir de la semaine 108 entraîne une hausse du RDCR de 83,5% (846 933 €/QALY) ;
- l'application insuffisamment justifiée d'un risque relatif sur des données regroupées des deux bras de traitement de l'essai STELLAR pour l'estimation des probabilités de transition à partir des CF I et CF IV, entraînant un risque de surestimation de l'efficacité de sotatercept ;
- la méthode d'estimation des scores d'utilité qui est insuffisamment explorée et discutée.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables de sotatercept dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes, en CF OMS II ou III, recevant un traitement standard en bithérapie ou en trithérapie.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de sotatercept en association avec les traitements standards est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante et 3 réserves mineures.

La réserve importante concerne le maintien d'un effet du traitement sur l'amélioration des CF non démontré par les données observées dans les essais après 72 semaines (un déclin progressif a été considéré par l'industriel dans l'analyse de référence à partir de la semaine 108).

Les réserves sont détaillées dans le tableau 2 de synthèse des réserves et l'analyse critique de l'analyse de l'analyse d'impact budgétaire.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Aux prix revendus de sotatercept de [REDACTED] € TTC pour un flacon de 45 mg, [REDACTED] € TTC pour un flacon de 60 mg, [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 45 mg et [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 60 mg et selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel pour la modélisation, l'impact budgétaire pour le traitement de [REDACTED] patients-année par sotatercept en association avec les traitements standards s'établit à 1 425 millions d'euros sur 3 ans.

Cet impact budgétaire correspond à une dépense totale sur 3 ans de 442 millions d'euros dans le scénario sans sotatercept versus 1 867 millions d'euros dans le scénario où sotatercept serait disponible, soit une hausse d'environ 323 % des dépenses de l'Assurance Maladie dans cette indication.

L'introduction de sotatercept augmente les dépenses relatives aux coûts d'acquisition des traitements à hauteur de [REDACTED] d'euros sur 3 ans. Les coûts d'acquisition représentent 102 % du montant budgétaire total.

Les sources d'incertitudes présentes dans l'analyse d'efficacité impactent également l'analyse d'impact budgétaire, en particulier l'hypothèse relative à un maintien de l'amélioration des CF après 72 semaines.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

- aux prix revendiqués de sotatercept de [REDACTED] € TTC pour un flacon de 45 mg, [REDACTED] € TTC pour un flacon de 60 mg, [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 45 mg et [REDACTED] € TTC pour 2 flacons de 60 mg, sotatercept en association avec les traitements standards en bi- et trithérapie est associé à un RDCR de 461 452 €/QALY et de 460 697 €/AVG par rapport aux traitements standards seuls sur un horizon temporel de 25 ans. Le coût d'acquisition de sotatercept représente 73% de l'ensemble des coûts relatifs à ce bras ;
- ces résultats sont associés à une forte incertitude en raison de certains choix méthodologiques et hypothèses retenus par l'industriel :
 - l'hypothèse d'un maintien de l'amélioration de la classe fonctionnelle au-delà de 72 semaines, non démontrée par les données observées. Lorsqu'une perte d'effet immédiate sur l'amélioration de la CF est appliquée à partir de la semaine 108, le RDCR du sotatercept en association avec les traitements standards par rapport aux traitements standards seuls augmente de 83,5% (846 933 €/QALY) ;
 - la méthode d'estimation des scores d'utilité, insuffisamment explorée et discutée.
- l'impact budgétaire s'élève à 1,4 milliards d'euros sur 3 ans pour [REDACTED] patients-année traités, ce qui correspond à une augmentation de 323 % des dépenses de l'assurance maladie dans cette indication ;
- à l'instar de l'analyse de l'efficacité, le coût d'acquisition des traitements est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de sotatercept. Il s'élève à [REDACTED] d'euros (soit [REDACTED] % de l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans).

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives idéalement recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter l'efficacité de sotatercept, en particulier sur l'amélioration et la détérioration des classes fonctionnelles, ainsi que sur la survie globale.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée La transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée par sotatercept n'est pas assurée au regard des différences observées en matière de répartition des patients traités par bithérapie et trithérapie et de la proportion des patients avec des comorbidités, générant une incertitude en partie non explorée.	-		
Gestion de la dimension temporelle L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement sur l'amélioration de la CF au-delà de 72 semaines n'est pas démontrée par les données observées dans les essais STELLAR et SOTERIA (un déclin progressif a été considéré par l'industriel dans l'analyse de référence à partir de la semaine 108). Le RDCR présente une forte sensibilité liée à ce paramètre.		+	
Méthodes d'estimation d'intégration des données d'efficacité L'application d'un RR sur des données regroupées des deux bras de traitement de l'essai STELLAR pour l'estimation des probabilités de transition à partir des CF I et CF IV n'est méthodologiquement pas acceptable et entraîne un risque de surestimation du bénéfice de sotatercept. Une analyse de sensibilité explore l'impact de ce choix sur le RDCR (+13,6%).		+	
Mortalité L'exercice de comparaison de la source mobilisée pour l'estimation de la mortalité aux données de la population simulée n'est pas complet. La transposabilité des données est donc entachée d'incertitude.	-		
Hospitalisation L'hypothèse d'un taux identique d'hospitalisation entre l'état post-transplantation et la CF I n'est pas suffisamment justifiée. L'incertitude liée à ce choix n'est pas explorée mais l'impact sur le RDCR est attendu faible au regard du faible nombre de patients concernés.	-		
Arrêts de traitement L'absence d'arrêt de traitement en analyse de référence ne reflète pas ce qui est attendu dans la pratique courante au regard des événements indésirables et des patients non répondeurs à sotatercept.	-		
Estimation des utilités			
L'incertitude liée à la méthode d'estimation des scores d'utilité est insuffisamment explorée et discutée. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
La méthode d'estimation des coûts liés au suivi de la pathologie est insuffisamment étayée.	-		

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Gestion de la dimension temporelle L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement sur l'amélioration de la CF au-delà de 72 semaines n'est pas démontrée par les données observées dans les essais STELLAR et SOTERIA (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>).		+	
Méthodes d'estimation d'intégration des données d'efficacité L'application d'un RR sur des données regroupées des deux bras de traitement de l'essai STELLAR pour l'estimation des probabilités de transitions à partir des CF I et CF IV n'est	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
méthodologiquement pas acceptable et entraîne un risque de surestimation du bénéfice de sotatercept <i>(en cohérence avec l'analyse de l'efficacité)</i> .			
Arrêt de traitement L'absence d'arrêt de traitement en analyse de référence ne reflète pas ce qui est attendu dans la pratique courante au regard des événements indésirables et des patients des patients non répondeurs à sotatercept <i>(en cohérence avec l'analyse de l'efficacité)</i> .	-		
Mesure et valorisation des coûts La méthode d'estimation des coûts liés au suivi de la pathologie est insuffisamment étayée <i>(en cohérence avec l'analyse de l'efficacité)</i> .	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	WINREVAIR (sotatercept), 45 mg et 60mg, poudre et solvant pour solution injectable ; 45 mg et 60mg, poudre pour solution injectable. Administration par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines en fonction du poids du patient.
Laboratoire	MSD France.
Domaine thérapeutique	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 22/08/2024. WINREVAIR (sotatercept) 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.
Indication demandée au remboursement	Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle OMS II ou III, en association à un traitement standard de l'HTAP en bithérapie ou en trithérapie dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	II.
Statut particulier	Médicament orphelin.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Autorisation d'accès précoce depuis le 11/04/2024 (96 patients traités). Indication : Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients 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 cy-clase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale.
Indemnité maximale d'AAP	Coût pour une dose de : – 1 flacon de 45 mg : [REDACTED] € TTC ([REDACTED] € HT) ; – 1 flacon de 60 mg : [REDACTED] € TTC ([REDACTED] € HT).
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	Chiffre d'affaires (TTC) : [REDACTED] € en année [REDACTED] € en année [REDACTED] € en année 3. Population rejointe : [REDACTED] patients-année en année 1, [REDACTED] patients-année en année 2, [REDACTED] patients-année en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 3 363.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : [REDACTED] d'euros TTC en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.

Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne :
	– 1 flacon 45 mg : ████████ €
	– 2 flacons 45 mg : ████████ €
	– 1 flacon 60 mg : ████████ €
	– 2 flacons 60 mg : ████████ €
	Espagne : non commercialisé
	Italie : non commercialisé
	Royaume-Uni : non commercialisé

AAP : autorisation d'accès précoce ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du WINREVAIR est le sotatercept. Sotatercept cible une nouvelle voie physiologique délétère impliquée dans l'HTAP, la voie de l'activine A (sélectivité élevée pour la protéine ligand du récepteur ActRIIA). En se liant à l'activine A, sotatercept bloque la liaison entre le récepteur ActRIIA et son ligand et restaure ainsi l'équilibre entre les voies de signalisation pro-proliférative et antiproliférative. Sotatercept cible ainsi le remodelage pathologique de la paroi artérielle pulmonaire associé à l'HTAP avec pour objectif de rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire. Il permet, en ajout aux traitements standards, d'agir simultanément sur plusieurs voies physiopathologiques afin de modifier l'histoire naturelle de la maladie.
Pathologie concernée	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Selon l'<i>European Public Assessment Report</i> (EPAR) de sotatercept, une incidence annuelle moyenne de 2,4 cas par million d'habitants et une prévalence de 15 à 60 cas par million d'habitants étaient estimées en 2024. La moyenne d'âge est de l'ordre de 50 ans, avec une proportion notable de patients âgés entre 18 et 40 ans. La pathologie touche environ deux fois plus de femmes que d'hommes. L'étiologie de la pathologie est multiple : idiopathique, héréditaire, associée à d'autres pathologies ou associée à l'utilisation de toxiques ou de certains médicaments. L'HTAP est une forme d'hypertension pulmonaire (HTP) dite de groupe 1. Au niveau cellulaire, l'HTAP se caractérise 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 des résistances vasculaires pulmonaires, aboutissant à terme à une dysfonction du ventricule droit. 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 principal symptôme de l'HTAP, et est présente chez 95% des patients. La non-spécificité de ce symptôme conduit à un diagnostic à un stade relativement avancé et une augmentation du risque de mortalité. D'autres symptômes apparaissent au fur et à mesure de la progression de la maladie, comprenant asthénie, dyspnée au repos, associées ou non, à des signes d'insuffisance ventriculaire droite, douleurs thoraciques, palpitations, lipothymies ou syncopes, pouvant aller jusqu'au décès du patient. Sous traitement, selon les données issues du registre européen COMPERA, le taux de survie à 3 ans était de 71% et celui à 5 ans de 55% (1).

Prise en charge thérapeutique	La stratégie thérapeutique actuelle repose sur trois classes de traitements spécifiques de l'HTAP agissant majoritairement sur la vasodilatation et ciblant des 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) ; – la voie du monoxyde d'azote (NO) avec : • les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5) ; • le stimulateur de la guanylate cyclase (sGC) ; – la voie de la prostacycline avec : • les analogues de la prostacycline (PGI2) ; • l'agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline (IP). Au diagnostic, selon les recommandations françaises (2020) (2) : – chez les patients à faible risque de décès à un an, les ARE ou les iPDE-5 (traitements oraux) sont proposés en monothérapie ou en association d'emblée ; – chez les patients à risque intermédiaire, l'association orale ARE + iPDE-5 est proposée d'emblée ; – chez les patients à risque élevé, une trithérapie intégrant l'époprostenol IV est recommandée. Selon les recommandations européennes plus récentes (2022) (3) : – chez les patients à risque faible ou intermédiaire, l'association orale ARE + iPDE-5 est proposée d'emblée ; – chez les patients à risque élevé, une trithérapie ARE + iPDE-5 + analogue de la prostacycline IV/SC est recommandée.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Sotatercept est un traitement de 1 ^{re} intention, chez les patients adultes atteints d'HTAP, en classe fonctionnelle OMS II ou III, recevant un traitement standard en bithérapie ou en trithérapie.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)		
Etude ZENITH NCT04896008	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlé vs placebo, visant à évaluer le sotatercept associé à un traitement standard de l'HTAP maximal toléré chez des patients adultes atteints d'HTAP de classe fonctionnelle OMS III ou IV et à haut risque de mortalité.	Date estimée de fin d'étude : 31/12/2026
Etude HYPERION NCT04811092	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo, visant à évaluer le sotatercept associé à un traitement standard de l'HTAP chez des patients adultes atteints d'HTAP à risque intermédiaire ou élevé nouvellement diagnostiqués.	Date estimée de fin d'étude : 31/08/2028
Etude SOTERIA NCT04796337	Étude ouverte de suivi à long terme visant à évaluer le sotatercept associé à un traitement standard de l'HTAP, pour le traitement de l'HTAP.	Date estimée de fin d'étude : 30/11/2027
Etude MOONBEA NCT05587712	Étude ouverte visant à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du sotatercept chez les enfants de 1 ans à moins de 18 ans, atteints d'HTAP.	Date estimée de fin d'étude : 21/09/2028

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience de sotatercept dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle (CF) OMS II ou III, recevant un traitement standard de l'HTAP en bithérapie ou en trithérapie.	L'objectif de l'analyse est restreint par rapport à l'indication de l'AMM mais est cohérent avec le périmètre pour lequel une ASMR II est revendiquée. L'évaluation porte uniquement chez les patients CF II ou III recevant un traitement standard de l'HTAP en bithérapie ou trithérapie.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : Analyse coût-utilité (ACU) accompagnée d'une analyse coût-efficacité (ACE).	Les types d'analyse sont conformes aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : Système de santé. L'industriel argumente ce choix par l'absence de données spécifiques permettant de retenir une perspective collective.	L'HTAP semble présenter un impact notable sur l'entourage du patient ainsi que sur le secteur médico-social. Toutefois, l'absence de données spécifiques justifie la perspective retenue dans l'analyse, qui reste conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 25 ans Le choix de cet horizon temporel repose sur les arguments suivants : – l'âge moyen à l'inclusion (47,9 ans) ; – l'extinction de la cohorte sous traitement standard seul ; – le taux de survie des patients sous traitement standard seul : 44% IC [41% ; 49%] à 10 ans d'après l'étude de Boucly et al. 2021 (4) et 60% à 9 ans dans l'étude de Hoepfer et al. 2022 (1) conduites à partir du registre français COMPERA. <i>Analyses de sensibilité : 15 ans (RDCR +12,4%), 35 ans (épuisement de la cohorte modélisée du bras sotatercept) (RDCR -1,6%).</i>	L'horizon temporel retenu en analyse de référence peut sembler élevé au regard de la durée médiane de suivi des patients de l'essai STELLAR (42 semaines) et de l'étude de suivi à long terme de phase III SOTERIA (108 semaines). Ce choix, combiné aux hypothèses relatives au maintien de l'effet traitement, pourrait entraîner une sous-estimation du RDCR (cf. section gestion de la dimension temporelle).	[cf. réserve dans la section gestion de la dimension temporelle]
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -6,6%), 4,5% (RDCR +5,7%).</i>	Le choix des taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune

Population d'analyse : patients adultes atteints d'HTAP en CF II ou III recevant un traitement standard en bithérapie ou trithérapie. Aucune analyse en sous-population retenue en analyse de référence. Ce choix est argumenté par : – le forest plot sur le critère de jugement principal ne montrant pas de différence significative entre les résultats autres que ceux par CF ; – des tests d'interaction menés par l'industriel pour déterminer l'impact de la CF sur l'intensité de l'effet du traitement, qui sont négatifs. Analyses en sous-populations conduite en analyse complémentaire exploratoire. <i>Analyses de sensibilité : population CF II uniquement (RDCR +2,5%), population CF III uniquement (RDCR -7,4%), analyse en sous-groupe sotatercept + bithérapie vs bithérapie (RDCR -15%), analyse en sous-groupe sotatercept + trithérapie vs trithérapie (RDCR +1,6%).</i>	La population d'analyse correspond à la population revendiquée au remboursement et est cohérente avec l'objectif. L'industriel a également conduit des analyses en sous-groupe selon le type de traitement standard (bithérapie ou trithérapie) afin d'être en mesure de construire une frontière d'efficience intégrant le comparateur selexipag. Ces analyses restent exploratoires en raison de l'absence au protocole de l'essai STELLAR de la mesure de l'efficacité de sotatercept selon le type de traitement standard et du manque de robustesse de la comparaison indirecte ancrée entre sotatercept et selexipag. Suite à l'échange technique, deux analyses de sensibilité ont été menées en sous-population par CF, l'impact sur le RDCR est de +2,5% lorsque la population est 100 % CF II et -7,4% lorsque la population est 100% CF III.	Aucune
Options comparées L'identification et la sélection des options comparées retenues reposent sur les recommandations ESC/ERS (3), les données cliniques du bras comparateur de l'essai STELLAR et sur une analyse de la pratique courante française AplusA. Intervention évaluée : sotatercept. Comparateurs retenus en analyse principale – ARE : bosentan, ambrisentan ; – iPDE-5 : sildenafil, tadalafil ; – sGC : riociguat ; – PGI2 : epoprostenol, treprostinil, iloprost ; – IP : selexipag. Ces molécules peuvent être utilisées seules (monothérapie) ou en association (bithérapie ou trithérapie). Comparateur non retenu : macitentan (non disponible en France). La comparaison de la distribution des patients de l'essai STELLAR par type de traitement standard et la représentativité des traitements standards inclus dans STELLAR sont respectivement présentés dans les et Tableau 12 dans la partie Complément C. La comparaison du taux d'utilisation de chacun des comparateurs entre l'essai STELLAR et la pratique courante française (étude AplusA) est présentée dans le Tableau 13 dans la partie Complément C.	Le choix des stratégies comparées est clairement décrit. Représentativité des traitements Concernant l'analyse de la représentativité, l'industriel souligne que les combinaisons non représentées dans l'essai STELLAR (15,6% des combinaisons observées dans l'étude française AplusA) ne figurent pas parmi les recommandations, ce qui rend acceptable leurs exclusions. Aucune hypothèse d'équivalence au sein d'une même classe thérapeutique n'est formulée. Cependant, l'industriel formule l'hypothèse qu'aucune différence d'efficacité de sotatercept n'est attendue par rapport à la nature de la combinaison des comparateurs. Celle-ci est acceptable. Comparaison de l'ajout de sotatercept à une bithérapie standard versus ajout du selexipag à une bithérapie standard L'analyse de référence retenue par l'industriel évalue l'efficience de sotatercept + bithérapie ou trithérapie versus un groupe de traitement incluant une monothérapie, une bithérapie ou une trithérapie. Le selexipag, bien qu'il soit inclus dans la composition du traitement standard de l'analyse (faisant partie de l'essai clinique STELLAR), pourrait se positionner comme un comparateur de sotatercept en ajout à la bithérapie standard. Cette comparaison n'étant pas prévue au protocole de l'essai clinique pivot STELLAR, l'industriel a conduit une étude de faisabilité d'une comparaison	Aucune

Le choix des comparateurs retenus repose sur une analyse de la pratique courante française AplusA :

- 84,4% des traitements administrés en France sont représentés dans l'essai STELLAR (cf. dans la partie Complément C) ;
- les traitements non retenus représentent une faible proportion des molécules utilisées en pratique courante (<3%) et ne figurent pas parmi les recommandations ;
- une hypothèse d'absence de différence significative d'efficacité entre les diverses combinaisons de bithérapies et de trithérapies appuyée par la littérature.

L'étude STELLAR capture l'efficacité propre de chacune des associations utilisées. L'exclusion d'une comparaison entre l'ajout de sotatercept à une bithérapie standard et l'ajout du selexipag à une bithérapie standard en analyse principale est argumentée par la nécessité de recourir à une comparaison indirecte peu robuste.

Analyses de sensibilité : distribution issue de l'étude menée par AplusA (RDCR -4,4%)

indirecte permettant d'évaluer l'efficacité de sotatercept en ajout à une bithérapie standard versus selexipag en ajout à une bithérapie standard. Cette analyse présente plusieurs limites, notamment le fait qu'elle repose sur une comparaison sans ajustement des caractéristiques des patients et qu'elle est fondée uniquement sur une hypothèse de transitivité basée sur l'échangeabilité des traitements entre les essais STELLAR (sotatercept + bithérapie vs bithérapie et trithérapie, GRIPHON et TRACE (selexipag + bithérapie vs bithérapie).

Les résultats de cette analyse sont présentés en annexe au dossier déposé par l'industriel à titre exploratoire. Selexipag en ajout à une bithérapie standard est dominé au sens large par la bithérapie standard seule et par sotatercept en ajout à une bithérapie standard.

En conclusion, au regard de l'inclusion de selexipag dans la composition des comparateurs, des limites soulevées par une comparaison indirecte sans ajustement des caractéristiques des patients et de l'utilisation plus faible de selexipag en pratique courante française par rapport à l'essai STELLAR, l'exclusion de cette comparaison en analyse de référence est acceptable.

Modélisation

Population simulée : la population simulée correspond à la population FAS (*Full Analysis Set*) de l'essai de phase III STELLAR (âge moyen : 47,9 ans ; sexe : 79,3% de femme).

L'essai STELLAR est une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sotatercept vs. placebo chez les patients adultes atteints d'HTAP de CF de l'OMS II ou III traités par un traitement standard de l'HTAP (5,6) (cf. le détail est présenté dans le Complément C).

Analyse de la représentativité : les caractéristiques des patients simulées ont été comparées aux caractéristiques des patients :

- du registre français et plus précisément aux patients :
 - avec un diagnostic d'HTAP entre 2002 et 2003 (Humbert et al. 2010 (7)) ;
 - incidents entre le 01/01/2006 et 31/12/2018 (Boucly et al. 2021 (4)) ;
- d'une étude observationnelle prospective multicentrique en Europe ou au Canada (Muller et al. 2024 (8)) ;
- de l'étude de marché AplusA (2023) (9).

Les caractéristiques des patients sont présentées dans la partie Complément C.

La population simulée, se fondant sur la population FAS de l'essai STELLAR, intègre des patients traités par monothérapie. Ces derniers ne font pas partie du scope de la population de demande de remboursement où seuls les patients traités par bi- ou trithérapie sont intégrés. Des tests d'interaction sur l'amélioration et la détérioration de la CF en fonction du type de traitement standard (mono, bi ou trithérapie) ont été conduits et ne montrent pas de différence significative de l'effet du sotatercept en fonction du traitement standard. Néanmoins ces tests sont difficilement interprétables étant donné qu'ils n'étaient pas prévus au protocole et au regard de la faible proportion de patients traités par monothérapie : 4% (N=13/323). Pour autant, cette faible proportion suggère également un faible impact de l'intégration de ces patients sur les résultats de l'efficacité.

La comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée suggère :

- un délai depuis le diagnostic d'HTAP plus long pour les patients de l'essai STELLAR que les patients des autres études (8,76 ans vs. 3,4 pour Muller et al. [2024], 3,7 pour l'étude AplusA [2023], et 5,5 ans pour Humbert et al. [2010]). Cet aspect peut être justifié par le profil des patients inclus dans l'essai STELLAR qui est restreint aux CF II et III et d'une proportion plus

Analyse de sensibilité : caractéristiques des patients de la population FAS française de l'essai STELLAR (RDCR <1%).

importante de patients dans la CF III par rapport à la CF II par rapport aux autres études ;

- une proportion plus importante de patients traités en trithérapie (61%) dans l'essai STELLAR que les patients de l'étude AplusA (2023) (38%) et l'étude de Muller et al. (2024) (52%), différence justifiée par l'industriel par le délai plus long entre le diagnostic et l'inclusion des patients dans l'essai STELLAR.

Comme noté précédemment, les tests d'interaction sur l'amélioration ou la détérioration de la CF en fonction du type de traitement standard ne suggèrent pas différence significative de l'effet de sotatercept.

- une proportion plus faible de patients atteints de comorbidités dans l'essai STELLAR par rapport aux autres études. Cet aspect est discuté par l'industriel et exploré à travers une analyse post-hoc ne suggérant pas de différence significative de l'efficacité de sotatercept entre les sous-groupes de comorbidité.

Les analyses post-hoc pour les deux dernières caractéristiques sont des analyses exploratoires ne pouvant démontrer une absence de modification des résultats de l'analyse de l'efficacité avec les données observées en vie réelle.

En conclusion, une incertitude demeure concernant la transposabilité de la population simulée à la population attendue en vie réelle. Des analyses de sensibilité, permettant en partie d'explorer l'incertitude liée à ce point, sont conduites (sotatercept + bithérapie vs bithérapie : RDCR -15%).

Mineure

Modèle : Modèle de Markov non homogène à 6 états de santé.

L'industriel argumente le choix du type de modèle par :

- l'aspect chronique de la maladie ;
- la récurrence des transitions entre les CF ;
- les structures observées dans les autres évaluations médico-économiques publiées.

Etats du modèle : 4 états correspondant aux classes fonctionnelles I à IV, « transplantation et post-transplantation », « décès ».

L'état « transplantation et post-transplantation » est composé de deux états tunnels.

L'industriel argumente le choix de la structure du modèle fondée sur les CF plutôt que les niveaux de risque par :

- l'histoire naturelle de la maladie ;

Le choix et la structure du modèle de Markov pour modéliser l'histoire naturelle de la pathologie sont acceptables.

Depuis 2015, les recommandations de l'*European Society of Cardiology* et l'*European Respiratory Society* (ESC/ERS) pour les décisions de prise en charge des patients sont fondées sur des niveaux de risque. La définition des états de santé selon les niveaux de risque aurait permis d'avoir recours à des données plus récentes pour l'estimation des probabilités de transition vers les états « transplantation & post-transplantation » et l'état « décès ».

Cependant, les arguments de l'industriel soutenant une structure de modèle fondée sur les classes fonctionnelles justifient le choix retenu en analyse de référence.

L'analyse complémentaire fournie en annexe explorant l'impact sur les résultats d'une structure de modèle fondée sur les niveaux de risque présente une

Aucune

- l'essai clinique STELLAR qui a démontré une supériorité de sotatercept sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé d'amélioration de la CF ;
- bien que les niveaux de risques ont été utilisés comme critère spécifié au protocole de l'essai STELLAR, il s'agit d'un modèle à 3 strates issu des recommandations de l'ESC/ERS 2015, qui n'assure pas une bonne discrimination au sein du groupe à risque intermédiaire. Aucune analyse sur un score à 4 strates (recommandations de l'ESC/ERS 2022) n'a été spécifiée au protocole de l'essai STELLAR ;
- la possibilité de réaliser une analyse complémentaire exploratoire comparant sotatercept + bithérapie à selexipag + bithérapie ;
- la possibilité de conduire un exercice de validation croisée.

Analyses de sensibilité : modèle de Markov fondé sur les niveaux de risque (RDCR -30%), non considération des transplantations dans le modèle (RDCR <1%).

diminution du RDCR exprimé en €/QALY de -30%. Ainsi, le choix retenu en analyse de référence ne semble pas en faveur du bras sotatercept.

Événements intercurrents

Hospitalisation

Les hospitalisations pour aggravation de la maladie sont modélisées dépendante de l'état de santé avec un impact sur la qualité de vie et les coûts.

Analyse de sensibilité : hospitalisations également dépendantes du bras de traitement (RDCR -2,7%).

Evènements indésirables (EI)

Les EI sévères liés au traitement par sotatercept ainsi que les EI d'intérêt particuliers (télangiectasies et épistaxis) observés dans l'essai STELLAR sont modélisés (bras sotatercept). Les EI liés aux traitements standards ne sont pas modélisés.

Un impact sur la qualité de vie et les coûts est modélisé en une fois à l'entrée du modèle.

Analyse de sensibilité : non prise en compte des EI (RDCR <11%).

Arrêt de traitement

Aucun arrêt de traitement par sotatercept ou par les traitements standard est modélisé. Ce choix est justifié par l'industriel par le taux d'arrêt observé dans l'essai STELLAR (3,7% dans le bras sotatercept).

Analyse de sensibilité : modalisation d'un % d'arrêt du sotatercept à la semaine 24 observé dans l'essai STELLAR (RDCR -3,2%).

Modification du traitement standard

Hospitalisation

Le choix de modéliser les hospitalisations uniquement dépendantes des classes fonctionnelles est un choix acceptable.

Evènements indésirables (EI)

Le choix des EI est acceptable.

Arrêt de traitement

Le choix de ne modéliser aucun arrêt de traitement du sotatercept en analyse de référence ne reflète pas ce qui est attendu en vie réelle. L'industriel ne discute pas du rationnel clinique soutenant une poursuite du traitement par sotatercept chez les patients non répondeurs (dégradation vers une classe fonctionnelle supérieure). Une analyse de sensibilité intégrant un taux d'arrêt de traitement à 24 semaine montre un faible impact sur le RDRC (-3,2%).

Par ailleurs, l'adhérence aux traitements dans le cadre d'une maladie chronique telle que l'HTAP aurait pu être discutée.

Modification du traitement standard

L'intégration d'une modification du traitement standard paraît cohérente avec les recommandations où le passage à une trithérapie pour les patients sous bithérapie et une modification de molécules d'une même classe sont possibles en cas de détérioration de l'état du patient.

Rejet de greffe

Mineure

Une modification de la composition des traitements standards est modélisée en une fois à la 52^e semaine.

Rejet de greffe

Dans l'état transplantation et post-transplantation, aucun rejet de greffe n'est modélisé.

L'absence de modélisation de rejet de greffe aurait pu être davantage discuté par l'industriel, notamment en mobilisant des données de rejet de greffe parmi les patients transplantés pulmonaires, indépendamment de la pathologie du patient. Toutefois, au regard du faible nombre de patients concernés et le fait que ce choix n'avantage pas le bras sotatercept, il reste acceptable.

Gestion de la dimension temporelle

Durée de simulation : 25 ans

Cycles : leurs durées sont conformes au calendrier de visites de l'étude STELLAR :

- cycle 1 : 3 semaines ;
- cycle 2 : 9 semaines ;
- cycle 3 et suivants : 12 semaines.
- une correction de demi-cycle est appliquée.

Hypothèses d'extrapolation

- Une perte de l'effet traitement dégressive est appliquée à partir de la semaine 108 ;
- Extrapolation de la mortalité par une fonction paramétrique.
- Les scores d'utilité dépendent uniquement des états de santé relatifs aux classes fonctionnelles. Aucune extrapolation d'utilité n'est utilisée.
- Les coûts unitaires sont supposés constants dans le temps.
- Les traitements sont modifiés à partir de la semaine 52 :
 - la composition du traitement standard est modifiée afin de tenir compte de l'escalade thérapeutique chez les patients dans l'état CF IV.
 - chez les patients traités par sotatercept + traitement standard en CF I et CF II, une diminution de la part des prostacyclines (PGI2 et IP) dans la composition du traitement standard est modélisée.

Analyses de sensibilité : pas de perte d'effet traitement (RDCR -14,7%), perte d'effet progressive sur l'amélioration de la CF uniquement à partir de la semaine 108 (RDCR -9,6%), perte d'effet immédiate sur l'amélioration et la détérioration de la CF à partir de la semaine 108 (RDCR +168,1%), perte d'effet immédiate sur l'amélioration de la CF à partir de la semaine 108 (RDCR +83,5%).

La durée de simulation de 25 ans est en cohérence avec l'histoire naturelle de la maladie, l'âge moyen des patients à l'initiation des traitements (48,3 ans) et permet de capturer le bénéfice attendu de sotatercept.

Concernant l'application d'une perte d'effet traitement :

- probabilité de dégradation de la CF : la modélisation d'une augmentation de la détérioration de la CF seulement à partir de la semaine 108 (fin de l'étude à long terme SOTERIA) est justifiée par les données observées dans l'essai STELLAR et SOTERIA ;
- probabilité d'amélioration de la CF : l'effet traitement appliqué dans les deux bras sur l'amélioration de la CF pendant 108 semaines similaire à celui observé entre S12 et S24 n'est pas justifiée par les données observées dans les essais cliniques : au-delà de la semaine 72, aucun patient n'est observé dans la CF I (cf. Figure 5 dans la partie Complément C). L'application d'un RR à long terme sur l'amélioration de la CF dans le bras sotatercept – même avec une perte dégressive de l'effet – est d'autant plus critiquable. L'analyse de sensibilité explorant l'impact d'une perte d'effet immédiate sur l'amélioration de la CF uniquement à partir de la semaine 108 sur les résultats entraîne une augmentation du RDCR de +83,5%. Ce scénario indique une forte sensibilité des résultats à ce paramètre.

En conclusion, l'extrapolation ayant été conduite à partir des données de l'essai, il n'est pas possible d'infirmer avec certitude l'hypothèse de maintien de l'effet traitement sur l'amélioration de la CF à long terme, mais l'insuffisance de données à long terme soutenant cette hypothèse, sa faible plausibilité clinique et l'importante sensibilité des résultats à ce paramètre appellent à interpréter le RDCR avec précaution.

Importante

Méthodes d'estimation d'intégration des données d'efficacité

Sources de données

- Essai clinique pivot STELLAR (n=323) pour l'estimation des probabilités de transition entre classes fonctionnelles ;

Transitions entre les classes fonctionnelles

L'application d'un RR sur des données regroupées incluant les deux bras de traitement pour l'estimation des transitions à partir des CF I et CF IV entraîne un risque double comptage du bénéfice modélisé de sotatercept et n'est pas acceptable. En effet, l'argument de l'industriel selon lequel « la définition même

Importante

- Etude de Farber et al. (2015), (n=2749) pour l'estimation des probabilités de transition vers l'état « décès ». L'étude est conduite à partir des données du registre REVEAL qui est multicentrique (Etats-Unis) et prospectif dans l'HTAP en vie réelle incluant 3 515 patients entre 2006 et 2013 ;
- Registre européen COMPERA (n=896) pour l'estimation des probabilités d'occurrence des transplantations.

Méthode d'estimation des probabilités de transition

A l'initiation : répartition entre les états CF II (48,6%) et CF III (51,4%) selon la répartition observée à l'inclusion de l'essai STELLAR.

Probabilités de transition entre classes fonctionnelles :

Les probabilités de transition entre les états représentant les classes fonctionnelles se présentent sous la forme de matrices segmentées par cycle (cf. gestion de la dimension temporelle).

La méthode retenue pour l'intégration des données d'efficacité à partir de l'essai STELLAR est l'utilisation des données individuelles (cf. Tableau 19 Tableau 21 dans la partie Complément C) pour le traitement standard seul et l'application des risques relatifs (cf. Tableau dans la partie Complément C) pour estimer les transitions des patients traités par sotatercept + traitement standard.

- Bras comparateur standard :
 - transitions à partir des états CF II et CF III estimées à partir des données individuelles du bras traitement standard ;
 - transitions à partir des états CF I et CF IV estimées à partir des données regroupées des deux bras de traitement en raison du faible nombre de patients dans ces états.
 - Les probabilités de transition sont présentées dans le Tableau 21 dans la partie Complément C.
- Bras sotatercept : application d'un RR (cf. Tableau 18 dans la partie Complément C) :

	Risque relatif [IC 95%]
Amélioration CF	2,02 [1,28 ; 3,17]
Détérioration CF	0,34 [0,15 ; 0,79]

Les probabilités de transition sont présentées dans le Tableau 23 dans la partie Complément C.

L'industriel argumente l'application de RR plutôt que l'utilisation de données individuelles par :

de ces RR qui inclut l'amélioration et la détérioration de la CF, quelle que soit la classe de départ et d'arrivée » ne permet pas de justifier ce choix.

L'analyse de sensibilité conduite explorant l'impact de l'application d'un RR pour sotatercept uniquement sur les probabilités de transitions à partir des CF II et CF III sur les résultats entraînent une augmentation du RDCR à 524 327 €/QALY (+13,6%).

Mortalité

L'estimation de la mortalité est fondée sur l'étude de Farber et al. (2015) menée aux Etats-Unis. L'analyse de la transposabilité menée par l'industriel (détaillée ci-contre) ne prend pas en compte une comparaison des classes thérapeutiques administrées. Par ailleurs, l'exhaustivité des caractéristiques des patients pouvant avoir un impact sur la mortalité (i.e. autres comorbidités) n'est pas discutée. Ainsi, au regard de ces éléments, le risque d'une mésestimation de la mortalité ne peut être exclu.

La méthode d'intégration des données de mortalité est quant à elle bien décrite et acceptable.

Transplantations

L'analyse de la transposabilité des caractéristiques des patients de l'étude COMPERA mobilisée pour l'estimation des probabilités d'occurrence des transplantations par rapport aux caractéristiques des patients simulés à partir de l'essai STELLAR montre une différence importante sur l'âge et les classes fonctionnelles : les patients de l'étude COMPERA sont en moyenne plus âgés (63,3 ans) que ceux de l'essai STELLAR (47,9 ans) et sont à un stade de la maladie plus aggravé (73,0% de CF III et 6,6% en CF IV dans l'étude COMPERA versus 51,4% de CF III et 0% de CF IV dans l'essai STELLAR).

Mineure

- la réduction de l'incertitude paramétrique autour des résultats, en résumant l'effet de sotatercept à deux estimateurs (le risque relatif d'amélioration de la CF, et le risque relatif de détérioration de la CF) ;
- l'absence de variabilité de l'effet traitement attendu selon la CF ;
- une approche homogène avec l'analyse en sous-groupe exploratoire intégrant une comparaison au selexipag + bithérapie.

Mortalité

- Le risque de mortalité au cours du temps est estimé à partir de l'étude de Farber et al. (2015) en raison du faible nombre d'événements observés dans l'essai STELLAR. Ce choix est argumenté par l'absence d'étude publiée menée sur le registre français. Le registre COMPERA ne documente pas de données de survie globale par CF.
- La mortalité est intégrée uniquement via des données de mortalités spécifiques à chaque CF.
- La méthode d'estimation de la mortalité repose sur une méthode d'ajustement et d'extrapolation des données par une fonction paramétrique :
 - l'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée ;
 - évaluation de la qualité de l'ajustement des distributions paramétriques aux courbes de KM par l'intermédiaire des critères d'information d'Akaike (AIC) et bayésien (BIC) ;
 - évaluation de la plausibilité clinique et la validation de l'extrapolation au regard de données externes et d'experts.
 - bien que la fonction log-normale présente le meilleur score d'ajustement AIC/BIC, la fonction gamma a été retenue pour l'extrapolation de la survie sur l'horizon temporel en raison de sa plausibilité clinique.
- Lorsque la mortalité toutes causes confondues spécifique à l'HTAP modélisée est inférieure à la mortalité générale de la population française, la mortalité générale est utilisée dans le modèle pour informer les données de mortalité.

Analyse de la transposabilité (cf. Tableau 24 dans la partie Complément C) : l'analyse de la transposabilité des caractéristiques des patients porte sur l'âge, le sexe et l'étiologie de l'HTAP : dans l'étude de Farber et al. (2015), 18,3% des patients ont une HTAP héritable versus 3,1% dans la population simulée. Les tests d'interactions (post-hoc) sur les critères d'amélioration ou détérioration de la CF ne montrent aucune différence significative d'effet du traitement selon l'étiologie de l'HTAP. Ainsi, il n'est pas attendu d'impact de ces différences sur les données de survie globales utilisées dans le modèle.

Transplantations

- La probabilité d'occurrence des transplantations est estimée à partir du registre COMPERA en raison du faible nombre d'évènements observés dans l'essai STELLAR.
- Les probabilités d'occurrence sont dépendantes de la CF et indépendantes du traitement reçu.
- Le rejet de greffe n'est pas modélisé en raison de l'absence de données disponibles et ce choix est argumenté par son impact attendu conservateur.

Analyses de sensibilité : données uniquement du bras traitement standard seul pour les probabilités de transition à partir des états CF I et CF IV (RDCR +4,1%), données individuelles observées pour chacun des deux bras (RDCR +23,3%), application des RR pour sotatercept uniquement sur les probabilités de transition à partir des CF II et III (RDCR +13,6%), considération d'une efficacité de sotatercept sur la mortalité avec application d'un HR de 0,25 (RDCR -17,1%) et 0,17 (RDCR -18,4%), extrapolation de la mortalité selon une distribution exponentielle – risques constants au cours du temps (RDCR <1%) et selon une distribution log-normale – meilleur ajustement statistique (RDCR +25,8%), extrapolation de la survie de la CF I par une distribution gamma et application d'un HR pour les autres CF (RDCR <1%), considération d'une efficacité de sotatercept sur les hospitalisations avec application d'un HR de 0,08 (RDCR -2,7%).

Méthodes d'estimation des événements intercurrents

Hospitalisation

Les taux d'hospitalisation sont estimés à partir du registre COMPERA (1).

Événements indésirables (EI)

Les EI liés au traitement par sotatercept ont été sélectionnés et estimés à partir de l'essai STELLAR et avis d'experts.

Modification du traitement standard

La modification de la distribution des traitements standard à la 52^e semaine est estimée à partir de l'étude de marché AplusA.

Hospitalisation

Le choix d'utiliser une source externe pour estimer les hospitalisations est justifié par l'industriel par le faible taux d'observation dans l'essai STELLAR. La comparaison des caractéristiques de la population simulée à la population du registre COMPERA montre que cette dernière est plus âgée (63,3 ans vs. 47,9 ans) et a une proportion plus importante de patients en CF III (73,0% vs. 51,4%), ces différences ne devraient pas avoir d'impact sur les résultats puisque les taux sont estimés par classe fonctionnelle.

Par ailleurs, l'industriel fait l'hypothèse que le taux d'hospitalisation dans l'état post-transplantation est identique au taux de la CF I. Cette hypothèse n'est pas discutée par l'industriel, néanmoins l'impact sur le RDCR peut être attendu faible au regard du nombre de patients concernés par cet état.

Mineure

Événements indésirables (EI)

		La sélection et l'estimation des EI paraient cohérentes. La documentation relative aux discussions des experts justifiant l'exclusion de certains EI aurait pu être fournie. Modification du traitement standard Ce choix paraît acceptable.
Validation		
Validation interne Comparaison de la répartition des patients dans les différents états modélisés à la semaine 24 aux données issues de l'essai STELLAR. Validation externe – Comparaison de la survie globale modélisée dans le bras traitement standard seul avec la survie globale des études de Farber et al. (2015) (10), Boucly et al. (2021) (4) et Humbert et al. (2010) (11). – Comparaison de la survie sans transplantation modélisée dans le bras traitement standard seul avec les données de l'étude de Hendriks et al. (2022) (12). Validation croisée Comparaison de la méthode et des résultats modélisés avec l'évaluation économique de sotatercept dans l'HTAP publiée par l'ICER en 2023.	Validation interne La répartition des patients dans les différents états à 24 semaines modélisées est cohérente avec les données issues de l'essai STELLAR. Validation externe La survie globale modélisée dans le bras traitement standard seul est cohérente avec les données des études montre une cohérence à 1 et 3 ans. A 5 et 10 ans une sous-estimation de la survie globale modélisée est observée, qui peut être expliquée par une population non similaire dans l'ensemble des sources. La survie sans transplantation modélisée dans le bras traitement standard seul est cohérente avec la survie de l'étude de Hendriks et al. (2022) à 1 et 3 ans. A 5 et 10 ans une sous-estimation de la survie sans transplantation modélisée est observée. Validation croisée L'exercice de validation croisée avec l'évaluation publiée par l'ICER est bien décrit. Les choix structurants et les hypothèses de modélisation sont comparés et une description de l'impact sur les résultats des analyses est réalisée.	Aucune
Estimation de l'utilité		
Source de données Essai STELLAR : recueil de données au cours de l'essai via le questionnaire EQ-5D-5L au moment de l'inclusion et à la semaine 24. Valorisation	Source de données Le recours aux données de l'essai clinique STELLAR est acceptable. Toutefois, il est regrettable de ne pas avoir prévu des collectes de l'EQ-5D-5L qui couvrent l'ensemble des visites. L'industriel ne justifie pas ce choix de collecte partielle de l'EQ-5D. Méthode d'estimation	

Fondée sur la matrice des préférences de la population française (Andrade et al. 2020 (13)).

Méthode d'estimation

- Les données de l'essai STELLAR sont mobilisées pour l'estimation des états associés aux classes fonctionnelles.
- Identification des potentielles variables pouvant avoir un impact sur la qualité de vie via des modèles mixtes à mesures répétées (MMMR). La sélection des facteurs testés a été faite sur la base de la pertinence clinique et d'analyse descriptive.
- Aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été mobilisée.
- Estimation des scores d'utilités introduit dans le modèle par état de santé à partir des données brutes sans ajustement statistiques, indépendamment du traitement reçu.
Hypothèse d'équivalence d'utilité entre l'état post-transplantation et l'état de CF I pour l'estimation du score d'utilité dans l'état post-transplantation.

Décrément d'utilité lié aux hospitalisations liées à l'aggravation de la maladie : décré- ment d'utilité estimé à partir de la littérature (McMurray et al. 2018 (14) appliqué à chaque cycle du modèle.

Décrément d'utilité lié à la transplantation : décré- ment d'utilité estimé à partir de la lit- tération (McMurray et al. 2018 (14) appliqué en une fois à l'entrée dans l'état post- transplantation.

Décrément d'utilité lié aux EI : décré- ment d'utilité estimé à partir de la littérature (Nafees et al. 2017 (15)) appliqué en une fois au 1^{er} cycle du modèle.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

Etat de santé	Utilité (Ecart type)
Classe fonctionnelle I	0,953 (0,046)
Classe fonctionnelle II	0,939 (0,072)
Classe fonctionnelle III	0,828 (0,191)
Classe fonctionnelle IV	0,729 (0,136)
Post-transplantation	0,953 (0,046)

Concernant l'estimation des scores d'utilité associés aux classes fonction- nelles :

- le choix de mobiliser uniquement les données recueillies à la semaine 24 de l'essai STELLAR pour estimer les scores d'utilité est justifié par l'indus- triel par l'absence de patients dans les CF I et IV à l'inclusion. Suite à l'échange technique, l'industriel a également conduit une analyse de sensi- bilité en utilisant les données regroupées montrant un impact sur le RDCR inférieur à 1%.
- le rationnel concernant l'identification des co-variables à intégrer dans les MMMR n'est pas présenté ni dans le rapport ni dans l'annexe exposant la discussion avec les experts.
- le choix de ne pas utiliser un modèle mixte in fine pour l'estimation des scores d'utilités des CF est discutable.
 - Le choix de modéliser l'estimation des utilités à l'aide d'une estimation ponctuelle (sans ajustement de modèle statistique) ne suffit pas pour jus- tifier cette approche. De manière générale, deux arguments peuvent être considérés pour l'intégration des variables dans un modèle mixte pour l'estimation des scores d'utilité :
 - un impact qui ressort significatif lors de la conduite des analyses univa- riées, comme l'âge dans les MMMR conduites par l'industriel ;
 - un rationnel clinique appuyant un impact de la variable sur les scores d'utilité, ce qui dans ce dossier est le cas pour l'utilisation du PGI2 du fait de son administration en continue.
 - Par ailleurs, l'industriel n'a pas conduit d'analyse de sensibilité fondé sur un modèle statistique (a minima à la visite V24 puisqu'un MMMR tenant incluant les visites V0 et V24 ne semble pas pertinent compte tenu du statut de la variable CF dont 2 catégories ne peuvent pas être définies à V0). Ceci ne nous permet pas d'explorer l'incertitude liée à ce choix. Seule une analyse de sensibilité prenant en compte un ajustement lié à l'âge d'après l'étude de Gautier et al. et dont la robustesse est discutable, est conduite par l'industriel (impact <1% sur le RDCR).
 - Enfin la plausibilité clinique des scores d'utilité modélisée n'est pas discu- tée, en particulier pour les scores de la CF I et IV où l'estimation se fonde sur très peu de questionnaire (10 pour la CF I et 7 pour la CF IV).

En conclusion, la méthode d'estimation des scores d'utilité est entachée d'une incertitude d'une part liée :

Importante

Analyses de sensibilité : données de l'essai STELLAR à l'inclusion pour les CF II et III (RDCR <1%), données de STELLAR poolées (inclusion et semaine 24) pour les CF II et III (RDCR <1%), données issues de l'étude de Keogh et al. (2007) (16) (RDCR +33,5%), estimation de l'utilité de l'état post-transplantation par l'application d'un incrément issu de l'étude Singer et al. (2017) (17) (RDCR <1%), ajustement des scores d'utilités en considérant le vieillissement de la population d'après Gautier et al. (2023) (12) (RDCR <1%).

- au choix de la méthode d'estimation ponctuelle des scores d'utilité (sans ajustement via un modèle statistique) dont la robustesse est discutable ;
- à l'absence d'analyse de sensibilité mobilisant un modèle statistique à minima à la visite V24 ;
- à l'absence de discussion concernant la plausibilité des scores estimés.

Concernant la gestion des données manquantes, la comparaison des caractéristiques entre les patients ayant répondu aux questionnaires EQ-5D-5L à 24 semaine aux caractéristiques de la population FAS paraît cohérente. L'industriel n'a pas proposé de d'analyse de sensibilité avec une méthode d'imputation des données manquantes afin d'apprécier l'incertitude sur les données manquantes en particulier au regard de la méthode d'estimation des scores d'utilité.

Concernant l'estimation des scores d'utilité dans l'état post-transplantation, le choix de privilégier une hypothèse d'équivalence d'utilité à la CF I est justifié par l'absence de données transposables dans la littérature. En revanche, il aurait été apprécié une discussion de la représentativité des caractéristiques de la population post-transplantées avec les caractéristiques des patients en CF I. Peu de patients sont concernés par cet état, limitant l'incertitude l'entourant. La conduite d'une analyse de sensibilité mobilisant une source externe suggère que ce choix a un impact très faible sur le RDCR (<1%).

Enfin, les décréments d'utilité liés aux hospitalisations, à la transplantation et aux EI semblent cohérents. Des analyses de sensibilité excluant les décréments d'utilité liés aux hospitalisations et à la transplantation aurait néanmoins dû être conduites.

Estimation des coûts

Actualisation des coûts en Euros₂₀₂₄ selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE.

Coûts liés à l'acquisition

- du sotatercept : mesure par le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et l'essai STELLAR et valorisation par le prix public revendiqué par l'industriel pour sotatercept et par légifrance pour l'honoraire de dispensation (18) ;
- des traitements standards : mesure via les RCP et valorisation par la base des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie (BdM_IT).

Certains postes de coûts ne sont pas valorisés avec les données les plus récentes (honoraire de dispensation, bosentan, ambrisentan, selexipag). Toutefois l'impact sur les résultats est attendu très faible au regard de la différence avec les coûts modélisés.

Concernant l'estimation des coûts liés aux transplantations, aucun coût lié aux traitements médicamenteux n'a été modélisé et l'industriel formule l'hypothèse que les coûts de l'état post-transplantation sont similaires aux coûts de suivi de la pathologie des CF III et IV. Ces deux choix sont peu étayés et auraient pu

Coûts liés à l'administration

- du sotatercept : identification dans le RCP, mesure par une hypothèse du laboratoire (50% auto-administration et 50% administration IDE à partir de la 2^e injection) et valorisation par Ameli ;
- des traitements standards uniquement pour les molécules nécessitant une administration par perfusion et par inhalation.

Coûts de suivi de la pathologie

- examen clinique : identification des séjours hospitaliers en lien avec le suivi régulier via l'étude POLARIS, menée par MSD, mesure par les recommandations et le Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) (19) et valorisation par les tarifs de l'ATIH ;
- actes techniques : identification et mesure avec le PNDS et valorisation via la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) ;

Coûts liés aux transplantations : mesure des séjours hospitaliers par les statistiques disponibles sur scansante et valorisation via le tarif ATIH. Le coût lié au suivi post transplantation est estimé identique au coût de suivi associé aux classes CF III et IV.

Coûts liés aux événements intercurrents

- concernant les hospitalisations pour aggravation d'HTAP : identification, mesure et valorisation par l'étude sur le PMSI de Bergot et al. (2019) (20) ;
- concernant les EI : identification par un code CIM-10 et valorisation par les tarifs de l'ATIH pour les EI sévères et pour les EI modérés valorisation d'après une hypothèse de l'industriel.

Coûts liés au transport : mesure et valorisation par le rapport de la Commission des comptes de la sécurité sociale (21) et rapport de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) sur les dépenses en santé (22).

Coûts liés à la fin de vie : identification, mesure et valorisation via l'étude POLARIS.

Analyses de sensibilité : réduction du prix de sotatercept de [REDACTED] (RDCR -8,9%), de [REDACTED] (RDCR -13,3%) et de [REDACTED] (RDCR -17,7%), 30% d'auto-administration et 70% d'administration par IDE (RDCR <1%), non pris en compte des coûts de suivi (RDCR <1%), actes d'imagerie et biologie réalisés lors de l'hospitalisation de suivi (RDCR <1%).

être à minima discutés avec les experts. Toutefois, l'industriel a conduit une analyse de sensibilité ne prenant pas en compte les transplantations montrant un impact faible sur les résultats (<1%).

Concernant la valorisation des coûts de suivi de la pathologie,

- contrairement à ce qui est avancé par l'industriel, selon le PNDS, le suivi de la pathologie peut se faire en consultation. Par ailleurs, la valorisation des séjours hospitaliers pour le suivi est estimée seulement à partir des tarifs pour les établissements publics. A minima, une discussion avec les experts sollicités par l'industriel sur le parcours de soin lié au suivi de la pathologie aurait été attendue. Pour autant, après expertise clinique, une partie du suivi est attendue en milieu hospitalier, limitant ainsi l'impact du choix de l'industriel sur le RDCR.
- le PNDS précise (19) « [...] *Les autres professionnels de santé et les spécialistes d'autres disciplines sont sollicités selon les besoins et lors des visites plus complètes (en hospitalisation de courte durée) [...]* » suggérant que les actes sont intégrés lors des hospitalisations de suivi et non ajoutés en sus comme estimés par l'industriel. Néanmoins, une analyse de sensibilité ne valorisant pas les actes en ambulatoire montre un impact quasiment nul sur le RDCR (<1%).

Concernant la valorisation des EI, il demeure un manque de clarté concernant l'estimation des EI modérés.

Enfin, l'ensemble des sources utilisées pour l'estimation des coûts devraient être clairement présentées.

Mineure

Exploration de l'incertitude

Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres

- Bornes inférieures et supérieures des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles ou estimable sinon variations arbitraires de $\pm 20\%$.
- Paramètres intégrés (liste complète présentée en complément C) : caractéristiques de la population simulée, les données cliniques, les données de qualité de vie par état de santé, les données d'utilisation des traitements, le coût total des traitements, le coût d'administration.

Analyses de sensibilité en scénario déterministes

- Sur des hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (détails présentés en complément) : horizon temporel, taux d'actualisation, caractéristiques des patients, probabilité de transition, efficacité relative au CF, efficacité relative à la mortalité, efficacité relative aux hospitalisations, perte d'effet du traitement, mortalité, transplantation, arrêt de traitement, utilités relatives aux états de santé, utilité post-transplantation, ajustement à l'âge des utilités, non prise en compte des désutilités liés aux EI, coût d'administration du sotatercept, cout de suivi, composition du traitement standard, arrêt des PGI2 IV par l'utilisation du sotatercept.
- Prix d'acquisition de sotatercept (PPTTC) : [REDACTED]

Analyse probabiliste (liste complète en Complément C)

- Analyse fondée sur 1000 simulations de Monte Carlo.
- Distributions de probabilité associées aux paramètres du modèle :
 - Bêta : probabilités de transition, incidence des EI, utilité ;
 - Gamma : coûts ;
 - Normale : âge, poids, décréments d'utilité, modification du traitement standard ;
 - Dirichlet : distribution de la classe fonctionnelle ;
 - Log-normale : risques relatifs.

La méthode des analyses de sensibilité est décrite.

Le choix des distributions pour les analyses probabilistes est justifié.

Aucune

3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Sur un horizon temporel de 25 ans, les RDCR de sotatercept associés aux traitements standards par bithérapie ou trithérapie en comparaison aux traitements standards seuls sont de 461 452 €/QALY et 460 697 €/AV.

Stratégie	Coûts (€)	QALY	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Traitement standard seul	351 776	4,81	5,80	-	-
Sotatercept + traitement standard seul	1 956 441	8,29	9,29	460 697	461 452

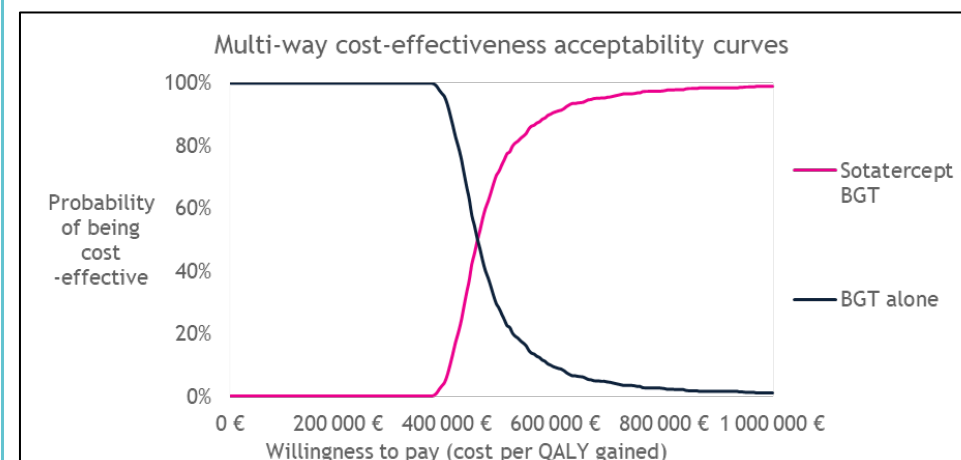
Variation du RDCR en fonction du prix

	RDCR (€/QALY)	
Prix TTC ■ %	420 603	-8,9%
Prix TTC ■ %	400 179	-13,3%
Prix TTC ■ %	379 754	-17,7%

Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour sotatercept en association avec les traitements standards d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 510 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité

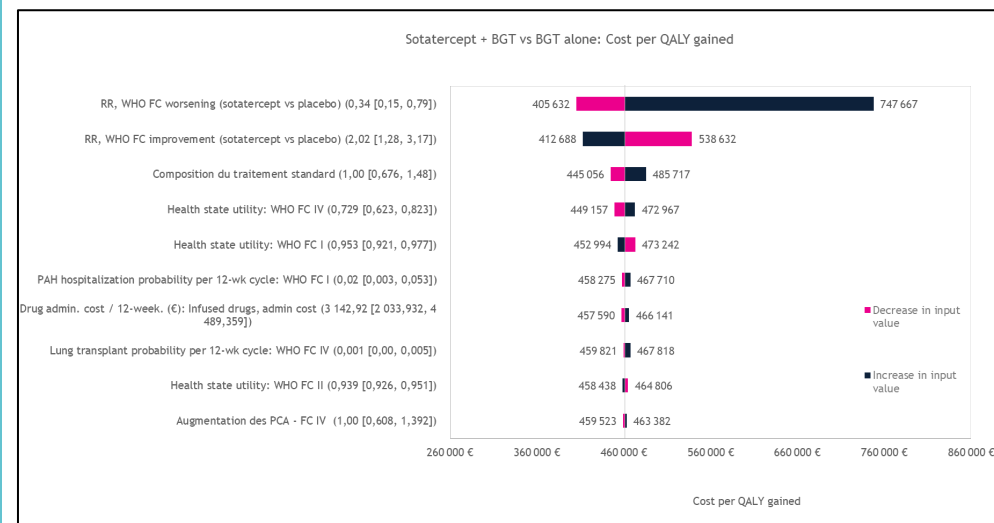
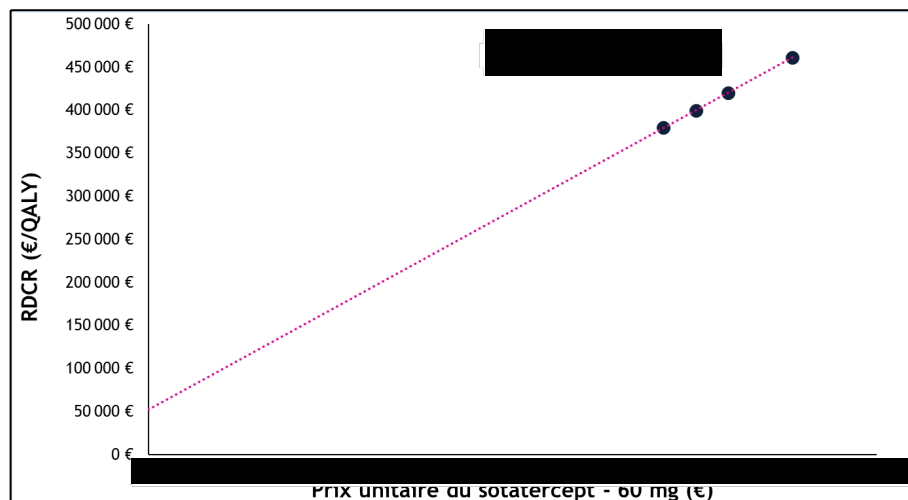


Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

Toutes choses égales par ailleurs, les 3 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- le RR de la détérioration de la CF de l'OMS (sotatercept vs traitement standard), associé à un RDCR de 405 632 €/QALY (-12,1%) pour la borne basse et 747 667 €/QALY (+62,0%) pour la borne haute ;
- le RR de l'amélioration de la CF de l'OMS (sotatercept vs traitement standard), associé à un RDCR de 538 632 €/QALY (+16,7%) pour la borne basse et 412 688 €/QALY (-10,6%) pour la borne haute ;
- la composition du traitement standard – bras sotatercept et bras traitement standard seul, associé à un RDCR de 445 056 €/QALY (-3,6%) pour la borne basse et 485 717 €/QALY (+5,3%) pour la borne haute.

Diagramme de Tornado



Analyses de sensibilité en scénario (variation de +15%)

Analyse principale	RDCR (€/QALY)	
Perte d'effet immédiate sur l'amélioration et la détérioration de la CF à partir de la semaine 108	1 237 180	+168,1%
Perte d'effet immédiate sur l'amélioration de la CF uniquement à partir de la semaine 108	846 933 €	+83,5%
Données issues de Keogh et al. 2007 pour l'estimation des utilités	615 987 €	+33,5%
Modèles dépendants entre les CF selon une distribution log-normal (meilleur ajustement statistique)	580 305 €	+25,8%
Données individuelles observées pour chacun des deux bras pour l'estimation de l'efficacité relative aux CF	568 872 €	+23,3%
Application d'un HR de 0,17 (SOTERIA) pour l'estimation du risque de mortalité pour le traitement par sotatercept	376 605 €	-18,4%
Application du HR de 0,25 (STELLAR)	382 753 €	-17,1%

Résultats des analyses complémentaires

– en sous-population

Chez les patients recevant une bithérapie standard et intégration de selexipag dans la prise en charge

Stratégies	Coût total (€)	QALY	RDCR (€/QALY)
Frontière d'efficacité final			
Bithérapie standard	214 988 €	4,78	-
Selexipag + bithérapie standard	325 184 €	5,00	Dominé au sens large
Sotatercept + bithérapie standard	1 637 586 €	8,41	392 073 €

Chez les patients recevant une thérapie standard

Stratégies	Coût total (€)	QALY	RDCR (€/QALY)
Traitement standard trithérapie seul	427 828 €	4,82	-
Sotatercept + traitement standard trithérapie	2 129 708 €	8,45	468 721 €

– modèle par niveau de risque

Stratégies	Coût total (€)	QALY	RDCR (€/QALY)
Traitement standard seul	257 862 €	3,64	-
Sotatercept + traitement standard	2 165 802 €	9,63	318 511 €

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve									
Objectif											
Evaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables de sotatercept dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en CF OMS II ou III, recevant un traitement standard de l'HTAP en bithérapie ou en trithérapie.	De manière similaire à l'analyse d'efficience, l'objectif de l'analyse est restreint par rapport à l'AAM mais est cohérent avec le périmètre pour lequel un ASMR II est demandée. L'évaluation porte uniquement chez les patients recevant un traitement standard de l'HTAP en bithérapie ou trithérapie.	Aucune									
Choix structurants											
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Ce choix est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune									
Horizon temporel : 3 ans. Première population d'analyse : 2026. <i>Analyses de sensibilité : aucune</i>	Le choix de l'horizon temporel en analyse de référence est acceptable. Cependant, ce choix n'a pas été discuté ni justifié par l'industriel.	Aucune									
Population d'analyse : les patients adultes, en CF OMS II ou III, recevant un traitement standard de l'HTAP en bithérapie ou en trithérapie.	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité, ce qui est acceptable.	Aucune									
Population cible Sources de données – Etude SIRIUS, étude menée par le laboratoire sur le SNDS. – Muller et al. (2024) (8). – Boucly et al. (2022) (23). Estimation <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Estimation</th><th>Source</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prévalence des patients adultes atteints d'HTAP en France en 2021</td><td>3 259</td><td>Etude Sirius</td></tr> <tr> <td>– Patients CF II et III</td><td>3 109</td><td>Boucly et al. (2022)</td></tr> </tbody> </table>		Estimation	Source	Prévalence des patients adultes atteints d'HTAP en France en 2021	3 259	Etude Sirius	– Patients CF II et III	3 109	Boucly et al. (2022)	La population est décrite avec d'un côté une estimation de la population prévalente pour l'année 2026 (1 ^{re} année de l'analyse) et de l'autre une estimation de la population incidente par année pour chaque CF.	Aucune
	Estimation	Source									
Prévalence des patients adultes atteints d'HTAP en France en 2021	3 259	Etude Sirius									
– Patients CF II et III	3 109	Boucly et al. (2022)									

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM				Réserve
Incidents au cours de l'année 2021	277	Etude Sirius					
– Patients CF II et III	254	Muller et al.					
Total	3 109 + 254 = 3 363						
Projection de la population prévalente au 1 ^{er} janvier 2026 grâce à une régression linéaire à partir des données de l'étude SIRIUS. Estimation des cas incidents dans les années 2 et 3 d'après les données de l'INSEE, de Muller et al. (2024) et Boucly et al. (2022).							
	Paramètre	An- née 1	An- née 2	An- née 3	Commentaire		
Prévalence = 4 380 patients au 1er janvier 2026 (projection de SIRIUS)							
% CF II et III	94%	4 117			Cas préva- lents CF II et III (8)		
% CF I pro- gressant annuelle vers CF II OU III	4% de CF I (n=175) 35% de progres- sion an- nuelle		61	40	Cas préva- lents CF I (8) Progression annuelle de CF I à CF II/III (23)		
Incidence = 306 (4,5 / million d'hab) (estimation de SIRIUS)							
% CF II et III	90%		275	275	Cas incidents CF II et III (8)		
% CF I pro- gressant annuelle	4% de CF I (n=12)		4	7 (3+4)	Cas incidents CF I (8) Progression annuelle de		

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
vers CF II OU III	35% de progres- sion an- nuelle				CF I à CF II/III (23)		
Analyses de sensibilité : nombre de patients projetés d'après l'avis CT Uptravi (2026 : 3 348 patients) (IB -22%), nombre de patients projetés d'après l'étude Jambon-Barbara (2026 : 4 968) (IB +12,5%).							
Scénarios comparés : – Un scénario sans sotatercept : ce scénario illustre la prise en charge actuelle, dans laquelle sotatercept n'est pas disponible dans la population d'intérêt ; – Un scénario avec sotatercept : ce scénario illustre les changements attendus dans la prise en charge après l'arrivée du sotatercept dans la population d'intérêt. Analyse de sensibilité : composition du traitement standard d'après STELLAR (IB +0,6%)						Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé par l'industriel.	Aucune
Modélisation de l'AIB et hypothèses							
Le modèle repose sur une approche multi-cohortes ouvertes avec considération des nouveaux patients éligibles aux traitements par sotatercept et des décès (cf. Figure X dans la partie Complément)						Le modèle choisi par l'industriel est acceptable au regard de l'histoire naturelle de la pathologie, des données épidémiologiques et des hypothèses relatives à la stabilisation des parts de marché de sotatercept.	Aucune
Parts de marché et population rejointe							
Les estimations des parts de marché et de la population rejointe reposent principalement sur les éléments suivants : – l'ajout de sotatercept est en sus des traitements standards, il n'est donc pas attendu de modification des parts de marché de ces derniers ; – un positionnement en 1^{re} intention dans l'indication revendiquée pour la demande de remboursement, avec des parts de marché [REDACTED] la 1^{re} année ; – une demande d'accès précoce post-AMM facilitant la pénétration de sotatercept lors du remboursement de droit commun ;						Les estimations des parts de marché sont fondées sur l'hypothèse d'une pénétration du marché [REDACTED]. Du fait de l'absence d'alternative thérapeutique pour les patients de l'AMM, cette hypothèse pourrait être cohérente d'autant plus qu'une différence est faite entre les patients traités par bithérapie standard et ceux traités par trithérapie. Suite à l'échange technique, l'industriel a fourni plus d'analyses de sensibilité en scénario permettant d'explorer l'incertitude des parts de marché modélisés en analyse de référence	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM			Réserve
une différenciation de pénétration du marché par sotatercept selon le type de traitement standard : .				
Parts de marché dans le scénario SANS sotatercept				
	Année 1	Année 2	Année 3	
Traitement standard seul	100%	100%	100%	
Parts de marché dans le scénario AVEC sotatercept				
	Année 1	Année 2	Année 3	
Population lors de la 1ère année d'éligibilité				
Sotatercept + traitement standard				
Traitement standard seul				
Population rattrapable par sotatercept sur les patients prévalents liés à la courbe d'apprentissage*				
Sotatercept + traitement standard				
Traitement standard seul	-	-	-	
Population prévalente et éligible au sotatercept en année 1 mais non traitée en année 1. Une partie de cette population est alors rattrapée dès la seconde année de la modélisation.				
Analyses de sensibilité :				
pic en année 2 à % chez les patients en bithérapie et à % chez les patients en trithérapie (Année 1 : %, Années 2 à 3 : % - Année 2 pour les patients rattrapables : %) (IB - 12,4%) ; pic en année 2 à % chez les patients en bithérapie et à % chez les patients en trithérapie (Année 1 : %, Années 2 à 3 : % - Année 2 pour les patients rattrapables : %) (IB +10,0%) ;				

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– pic en année 1 à ■ % chez les patients en bithérapie et à ■ % chez les patients en trithérapie (Année 1 à 3 : ■ %) (IB +3,2%) ; – pic en année 2 à ■ % chez les patients en bithérapie et à ■ % chez les patients en trithérapie (Année 1 : ■ %, Année 2 à 3 : ■ %) - Année 2 pour patients rattrapables : ■ %) (IB -18,6%) ; – pic en année 3 à ■ % chez les patients en bithérapie et à ■ % chez les patients en trithérapie (Année 1 : ■ %, Année 2 : ■ %, Année 3 : ■ %) (IB -6,8%).		

Données cliniques mobilisées

L'intégration des données cliniques, exposées ci-dessous, repose sur les traces du modèle de Markov de l'analyse d'efficience : – caractéristiques de la population simulée ; – efficacité de sotatercept en sus du traitement standard ; – mortalité, à la différence que les courbes de survies sont extrapolées via une distribution exponentielle ; – événements intercurrents. <i>Analyses de sensibilité : données individuelles observées dans STELLAR pour les patients sous traitement standard et pour les patients sous sotatercept + traitement standard (IB <1%), application d'un HR=0,25 de l'effet du sotatercept sur la mortalité issue de STELLAR (IB +9,8%), application d'un HR=0,17 de l'effet du sotatercept sur la mortalité issue de SOTERIA (IB +10,9%), diminution des PCA de 20% pour les patients en CF I ou II (IB -1,8%), absence de modélisation de la transplantation (IB <1%), absence de modélisation d'une perte d'effet de traitement (IB <1%), modélisation d'une perte d'effet de traitement brutale à partir de l'année 3 (IB <1%), arrêt de traitement de sotatercept modélisé (IB -11,7%).</i>	L'estimation des données cliniques fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficience, en particulier concernant : – l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement sur l'amélioration de la CF au-delà de 72 semaines, même avec une perte dégressive de l'effet à partir de la semaine 108, qui n'est pas démontrée par les données observées dans les essais. – l'application d'un RR sur des données regroupées des deux bras de traitement de l'essai STELLAR pour l'estimation des probabilités de transitions à partir des CF I et CF IV n'est méthodologiquement pas acceptable, est insuffisamment justifiée et entraîne un risque de surestimation du bénéfice de sotatercept. – l'absence de prise en compte des arrêts de traitements. Concernant, la modélisation des taux d'hospitalisation pour les patients ayant eu une greffe, l'hypothèse d'une équivalence avec le taux d'hospitalisation de la CF I a un impact attendu négligeable dans l'IB au regard de l'horizon temporel de 3 ans.	Importante Mineure Mineure
--	--	---

Coûts pris en compte

– Les postes de coûts considérés sont similaires à ceux de l'analyse d'efficience, à savoir : • coûts d'acquisition des traitements (traitement standard, sotatercept) ; • coûts d'administration des traitements (traitement standard, sotatercept) ;	L'estimation des coûts fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse de l'efficience, en particulier concernant la valorisation des coûts pour le suivi de la pathologie qui ne semble pas refléter l'ensemble de la pratique en vie réelle.	Mineure
--	---	----------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• coûts de suivi de la maladie ; • coûts de prise en charge des EI ; • coûts des hospitalisations pour aggravation clinique ; • coûts de la transplantation ; • coûts de transports ; • coûts de fin de vie. L'ensemble des coûts est exprimé en Euros 2024. Lorsque les coûts identifiés nécessitaient d'être actualisés, l'IPC pour les biens et services de santé, publié par l'INSEE a été utilisé (24,25). Dans le cas particulier des transports sanitaires remboursés, des IPC spécifiques sont utilisés pour l'actualisation (26,27). En cohérence avec le choix de la perspective, l'ensemble des coûts est valorisé par le tarif. <i>Analyses de sensibilité : diminution du prix de sotatercept de ■ % (IB -10,1%), de ■ % (IB -15,2%), de ■ % (IB -20,2%), 30% auto-administration de sotatercept et 70% administration par IDE (IB <1%), inclusion des actes techniques dans l'hospitalisation de suivi (IB <1%).</i>		

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. – Paramètres (liste complète dans le Complément D) : proportion de patients en CF II ou III, probabilité de progression de CF I à CF II ou III, risque relatif d'amélioration de la CF pour sotatercept, risque relatif de détérioration de la CF pour sotatercept, probabilité de transplantation CF III et CF IV (6 mois), HR mortalité et hospitalisation pour sotatercept, coût d'une hospitalisation pour aggravation, coût d'une transplantation pulmonaire, coût de fin de vie, coût de suivi de la maladie. – Choix des bornes : IC95% et, lorsque les IC95% n'étaient pas disponibles ou estimables, variations de $\pm 20\%$ de la valeur moyenne. Analyses de sensibilité en scénario (détails dans le Complément D) – 13 analyses de sensibilité en scénario sont conduites	Les analyses de sensibilité sont décrites.	Aucune
---	--	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Baisse du prix d'acquisition de sotatercept (prix PPTC) : ■■%, ■■% et ■■%. – Nombre de cas atteints d'HTAP, parts de marché, méthode de modélisation de l'efficacité, modification du traitement standard, administration du sotatercept, effet du sotatercept sur la mortalité, transplantation, valorisation des actes techniques, perte effet de traitement, arrêt de traitement.		

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Dans le scénario avec sotatercept, la population rejointe est de [REDACTED] patients-année en année 3.

	Année 1	Année 2	Année 3
Population cible (sans considération de la mortalité)	4 117	4 458	4 780
Scénario sans sotatercept			
Population cible (avec considération de la mortalité)	3 944	3 924	3 859
Traitement standard seul	3 944	3 924	3 859
Sotatercept en ajout au traitement standard	-	-	-
Scénario avec sotatercept			
Population cible (avec considération de la mortalité)	3 957	3 992	4 022
Traitement standard seul	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sotatercept en ajout au traitement standard	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

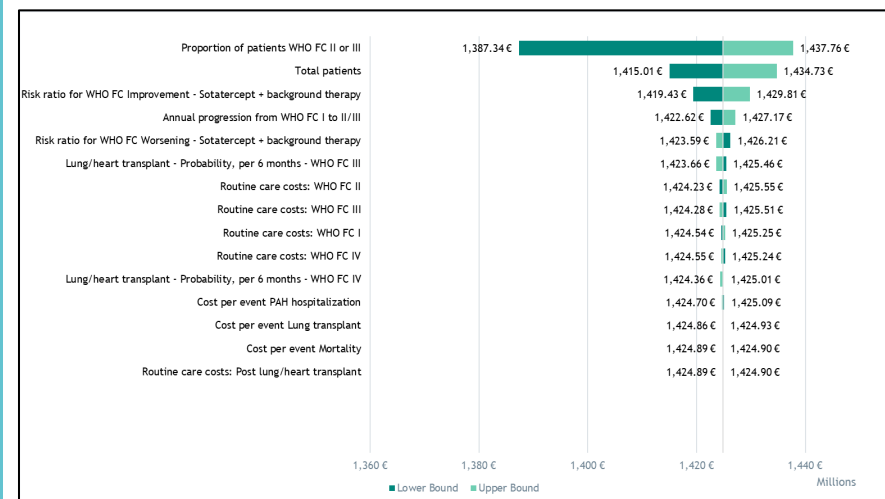
Impact budgétaire

L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de sotatercept dans l'indication entraîne une augmentation de 1 424 894 073 €. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de sotatercept en sus des traitements standards entraîne une hausse de dépenses de 432 631 432 € en année 1, de 492 192 484 € en année 2 et de 500 070 157 € en année 3.

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Diagramme de tornade



Principales analyses de sensibilité en scénario (variation de [REDACTED] %)

Analyse principale	IB (€)	
Nombre de patients projetés d'après l'avis CT Uptravi	1 112 012 702 €	-22%
Pic en année 2 à [REDACTED] % chez les patients en bithérapie et à [REDACTED] % chez les patients en trithérapie	1 160 118 418 €	-18,6%
Nombre de patients projetés d'après l'étude Jambon-Barbara	1 603 305 263 €	12,5%
Pic en année 2 à [REDACTED] % chez les patients en bithérapie et à [REDACTED] % chez les patients en trithérapie	1 248 533 529 €	-12,4%

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Coûts d'acquisition				
-Dont sotatercept				
- Dont traitement par PCA				
- Dont traitement par PGI2				
- Dont traitement par IP				
Coûts d'administration				
Coûts de suivi	-36 260 €	16 646 €	263 208 €	243 593 €
Coûts d'hospitalisations	-172 290 €	-385 241 €	-415 739 €	-973 271 €
Coûts de transplantation	-30 521 €	-71 536 €	-85 603 €	-187 660 €
Coûts de prise en charge des EI	64 709 €	12 847 €	5 629 €	83 186 €
Coûts de fin de vie	-3 839 €	- 8 997 €	-10 766 €	-23 602 €
Coût total	432 631 432 €	492 192 484 €	500 070 157 €	1 424 894 073 €

Modélisation de l'arrêt de traitement de sotatercept à 3,7%	1 257 842 681 €	-11,7%
Application d'un HR de l'effet du sotatercept sur la mortalité issue de SOTERIA HR = 0,17	1 580 076 175 €	10,9%
Pic en année 2 à % chez les patients en bithérapie et à % chez les patients en trithérapie	1 568 034 315 €	10,0%
Application d'un HR de l'effet du sotatercept sur la mortalité issue de STELLAR HR = 0,25	1 564 086 830 €	9,8%

Variation du prix d'acquisition de sotatercept

Prix (HT)	IB (en €)	Variation de l'IB
Diminution de %	1 280 950 638 €	%
Diminution de %	1 208 978 920 €	%
Diminution de %	1 137 007 203 €	%

Analyses complémentaires

Résultats de l'analyse bithérapie

Effectifs des populations – Analyse bithérapie

	Année 1	Année 2	Année 3
Population cible (sans considération de la mortalité)	2 552	2 765	2 990
Scénario sans sotatercept			
Population cible (avec considération de la mortalité)	2 446	2 435	2 420
Traitement standard seul	2 255	2 244	2 229
Selexipag en ajout au traitement standard	191	191	191
Sotatercept en ajout au traitement standard	-	-	-
Scénario avec sotatercept			
Population cible (avec considération de la mortalité)	2 453	2 474	2 511
Traitement standard seul	■	■	■
Selexipag en ajout au traitement standard	■	■	■
Sotatercept en ajout au traitement standard	■	■	■

Impact budgétaire de l'introduction du sotatercept par an – Analyse bithérapie

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB total	245 362 519 €	275 673 717 €	281 126 698 €	802 162 934 €

Résultats de l'analyse trithérapie

Effectifs des populations – Analyse trithérapie

	Année 1	Année 2	Année 3
Population cible (sans considération de la mortalité)	1 564	1 697	1 859
Scénario sans sotatercept			
Population cible (avec considération de la mortalité)	1 499	1 493	1 507
Traitement standard seul	1 499	1 493	1 507
Sotatercept en ajout au traitement standard	-	-	-
Scénario avec sotatercept			
Population cible (avec considération de la mortalité)	1 504	1 523	1 576
Traitement standard seul	■	■	■
Sotatercept en ajout au traitement standard	■	■	■

Impact budgétaire de l'introduction du sotatercept par an – Analyse trithérapie

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB total	183 931 171 €	211 693 227 €	222 071 884 €	617 695 282 €

4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficacité

4.1. Synthèse des données d'efficacité

Tableau 6. Présentation de l'essai STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Référence	Hoeper MM et al., Phase III trial of Sotatercept for treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2023; 388: 1478-1490. (5)
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT04576988
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du sotatercept versus placebo, à la semaine 24, chez les patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle de l'OMS II ou III traités par un traitement standard de l'HTAP.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique ayant comparé le sotatercept au placebo, chez les patients traités par un traitement standard de l'HTAP. La randomisation a été effectuée selon un ratio (1:1) et a été stratifiée selon les critères suivants : – Classe fonctionnelle de l'OMS (CF II ou III) – Traitement de l'HTAP (monothérapie, bithérapie ou trithérapie)
Schéma de l'étude	Figure 1. Schéma de l'étude STELLAR TM6 : test de marche de 6 minutes
Critère de jugement principal	Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6) entre l'inclusion et la semaine 24 L'analyse principale d'efficacité a été effectuée selon le principe de l'intention de traiter (analyse ITT).

Figure 2. Diagramme de flux de l'étude STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

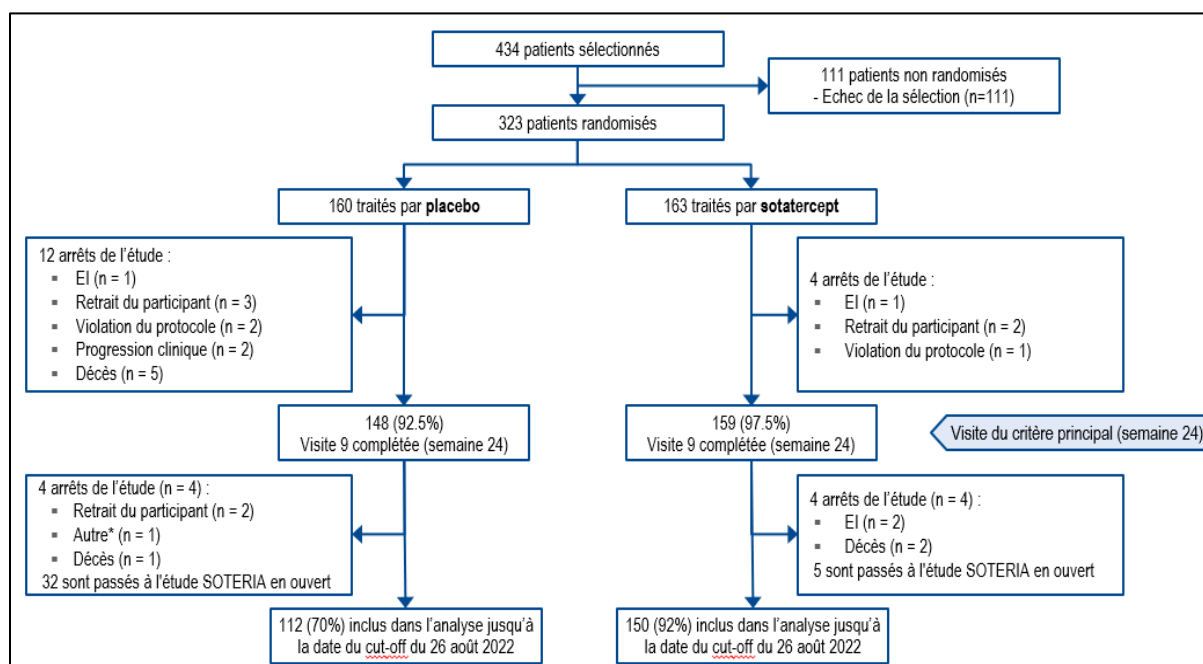


Tableau 7. Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (mètres) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion – (Population FAS – Cutoff du 26 août 2022) – Etude STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètres	Placebo (N=160)	Sotatercept (N=163)
A l'inclusion		
Moyenne (ET)	404,7 (80,59)	397,6 (84,28)
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 %)	NA	40,8 (27,5 ; 54,1)
p-value (wilcoxon)	NA	< 0,001
Moyenne (ET)	-1,4 (72,01)	40,1 (64,30)
Données manquantes	13	6

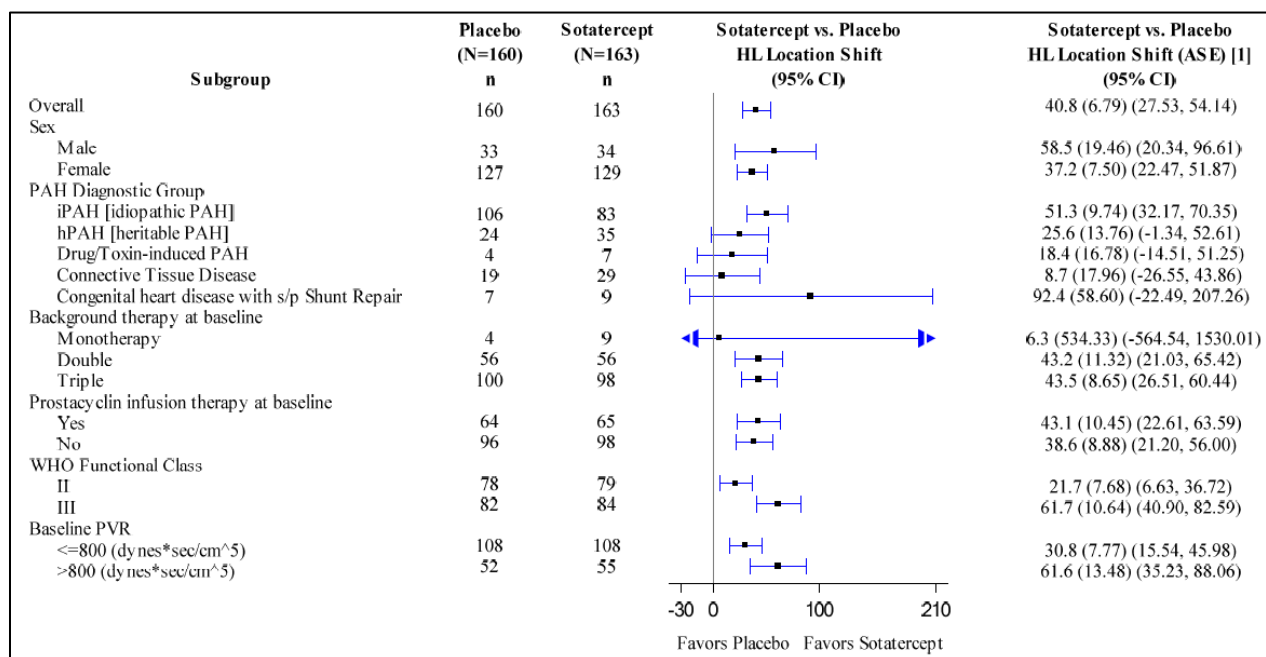
* Médiane de toutes les différences appariées après imputation

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

Analyse en sous-groupes (analyse pré-spécifiée)

Figure 3. Forest Plot : Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (mètres) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans les sous-groupes – (Population FAS – Cutoff du 26 août 2022)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025



4.2. Choix structurants

Population d'analyse

Identification de sous-populations d'analyse

Selon la classe fonctionnelle

Tableau 8. Effet relatif du traitement par sotatercept par rapport au placebo sur l'amélioration de la classe fonctionnelle à la semaine 24 - STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

CF à l'in- clusion	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs Placebo				
	Nb	Participants avec évène- ment, n (%)	Nb	Participants avec évène- ment, n (%)	Odds [95 % CI]	Ratio	Relative [95 % CI]	Risk	Test (p-va- leur)
Classe II	79	8 (10,13)	75	3 (4,00)	2.70 [0.69; 10.61]		2.53 [0.70; 9.19]		0,9682
Classe III	80	40 (50,00)	72	19 (26,39)	2.79 [1.41; 5.52]		1.89 [1.22; 2.95]		

a : Gel de base du 6 décembre 2022 ; b : Seuls les patients avec une évaluation à 24 semaines sont inclus dans l'analyse.

Tableau 9. Effet relatif du traitement par sotatercept par rapport au placebo sur la détérioration de la classe fonctionnelle à la semaine 24 - STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

CF à l'inclusion	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs Placebo			
	Nb	Participants avec évènement, n (%)	Nb	Participants avec évènement, n (%)	Odds [95 % CI]	Ratio	Relative [95 % CI]	Risk Test (p-valeur)
Classe II	79	5 (6,33)	75	12 (16,00)	0,35 [0,12; 1,05]		0.40 [0.15; 1.07]	0,6869
Classe III	80	2 (2,50)	72	7 (9,72)	0,24 [0,05; 1,20]		0.26 [0.06; 1.20]	

a : Gel de base du 6 décembre 2022 ; b : Seuls les patients avec une évaluation à 24 semaines sont inclus dans l'analyse.

Selon le type de traitement standard

Tableau 10. Effet relatif du traitement par sotatercept par rapport au placebo sur l'amélioration de la classe fonctionnelle à la semaine 24 selon le type de traitement standard

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs Placebo			
	Nb	Participants avec évènement, n (%)	Nb	Participants avec évènement, n (%)	Odds [95 % CI]	Ratio	Relative [95 % CI]	Risk Test (p-valeur)

Type de traitement standard à l'inclusion

Monothérapie	9	2 (22,22)	3	0	2,33 [0,09; 62,68]		1,84 [0,11; 29,64]	0,4471
Bithérapie	53	15 (28,30)	51	10 (19,61)	1,62 [0,65; 4,04]		1,44 [0,72; 2,91]	
Trithérapie	97	31 (31,96)	93	12 (12,90)	3,17 [1,51; 6,65]		2,48 [1,36; 4,52]	

a : Gel de base du 6 décembre 2022 ; b : Seuls les patients avec une évaluation à 24 semaines sont inclus dans l'analyse.

Tableau 11. Effet relatif du traitement par sotatercept par rapport au placebo sur la détérioration de la classe fonctionnelle à la semaine 24 selon le type de traitement standard – STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Type de traitement standard à l'inclusion	Sotatercept		Placebo		Sotatercept vs Placebo			
	Nb	Participants avec évènement, n (%)	Nb	Participants avec évènement, n (%)	Odds [95 % CI]	Ratio	Relative [95 % CI]	Risk Test (p-valeur)
Monothérapie	9	1 (11,11)	3	0	1,24 [0,04; 38,30]		1,11 [0,06; 21,26]	0,3712
Bithérapie	53	1 (1,89)	51	7 (13,73)	0,12 [0,01; 1,02]		0,14 [0,02; 1,08]	
Trithérapie	97	5 (5,15)	93	12 (12,90)	0,37 [0,12; 1,09]		0,40 [0,15; 1,09]	

a : Gel de base du 6 décembre 2022 ; b : Seuls les patients avec une évaluation à 24 semaines sont inclus dans l'analyse.

Interventions comparées

Tableau 12. Représentativité du traitement standard inclus dans STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Total	STELLAR (N=310*)	AplusA (N=364)
ARE + iPDE-5	23,9%	45,4%
ARE + SGC	2,6%	6,5%
iPDE-5 + PGI2	4,2%	4,1%
ARE + PGI2	2,9%	2,4%
iPDE-5 + IP	1,0%	1,7%
PGI2 + sGC	0,6%	1,2%
IP + sGC	0,6%	0,4%
ARE + iPDE5 + PGI2 IV	37,4%	11,5%
ARE + iPDE5 + IP	15,5%	7,8%
ARE + sGC + IP	3,9%	1,8%
ARE + sGC + PGI2	7,4%	1,6%
ARE + IP	-	2,3%
iPDE-5 + iPDE-5	-	1,1%
iPDE-5 + sGC	-	2,9%
Autres bithérapies (non précisés <1%)	-	1,8%
ARE + ARE + iPDE-5	-	1,9%
ARE + iPDE-5 + sGC	-	2,4%
iPDE-5 + sGC + PGI2	-	1,6%
Autres trithérapies (non précisés <1%)	-	1,6%
Total	100,0%	100,0%
Total des traitements standards représentés dans STELLAR		84,4%

*Uniquement les patients de la population FAS sous traitement standard en bithérapie ou trithérapie

Tableau 13. Synthèse des comparateurs inclus ou exclus dans l'analyse

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Options thérapeutiques	Taux d'utilisation en pratique courante en France (étude AplusA) (N=364)	Taux d'utilisation dans STELLAR (N=310*)	Inclus / exclus
ARE	85,7%	93,5%	
– Bosentan	56,0%	13,5%	√
– Ambrisentan	29,7%	30,6%	√
– Macitentan	-	49,4%	ý
iPDE-5	83,5%	82,3%	
– Sildenafil	36,4%	40,0%	√
– Tadalafil	47,1%	42,3%	√
sGC	18,1%	15,2%	
– Riociguat	18,1%	15,2%	√
IP	16,2%	21,3%	
– Selexipag	16,2%	21,3%	√
PGI2	27,8%	52,8%	
– Époprostenol	17,2%	15,8%	√
– Treprostinil	4,6%	30,0%	√
– Iloprost	5,9%	6,8%	√

*Uniquement les patients de la population FAS sous traitement standard en bithérapie ou trithérapie

Tableau 14. Distribution des patients de l'essai STELLAR par type de traitement standard

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Traitements standard	Traitement standard (N=160)	Sotatercept + traitement standard (N=163)
Monothérapie	4 (2,5)	9 (5,5)
ARE	1 (0,6)	2 (1,2)
iPDE-5	1 (0,6)	5 (3,1)
PGI2	1 (0,6)	2 (1,2)
sGC	1 (0,6)	0 (0,0)
Bithérapie	55 (34,4)	56 (34,4)
ARE + iPDE5	38 (23,8)	36 (22,1)
ARE + PGI2 (IV)	2 (1,3)	3 (1,8)
ARE + PGI2 (inhalation)	2 (1,3)	0 (0,0)
ARE + PGI2 (SC)	1 (0,6)	1 (0,6)
ARE + sGC	2 (1,3)	6 (3,7)

Traitements standard	Traitement standard (N=160)	Sotatercept + traitement standard (N=163)
iPDE-5 + PGI2 (IV)	2 (1,3)	4 (2,5)
iPDE-5 + IP	4 (2,5)	3 (1,8)
iPDE-5 + PGI2 (inhalation)	0 (0,0)	1 (0,6)
iPDE-5 + PGI2 (SC)	1 (0,6)	1 (0,6)
PGI2 (IV) + sGC	1 (0,6)	0 (0,0)
IP + sGC	2 (1,3)	0 (0,0)
PGI2 (SC) + sGC	0 (0,0)	1 (0,6)
Trithérapie	101 (63,1)	98 (60,1)
ARE+ iPDE-5 + PGI2 (IV)	32 (20,0)	29 (17,8)
ARE+ iPDE-5 + PGI2 (oral) ou IP	27 (16,9)	27 (16,6)
ARE+ iPDE-5 + PGI2 (inhalation)	9 (5,6)	7 (4,3)
ARE+ iPDE-5 + PGI2 (SC)	17 (10,6)	16 (9,8)
ARE+ sGC + PGI2 (IV)	7 (4,4)	6 (3,7)
ARE+ sGC + PGI2 (oral) ou IP	4 (2,5)	9 (5,5)
ARE+ sGC + PGI2 (inhalation)	4 (2,5)	2 (1,2)
ARE+ sGC + PGI2 (SC)	1 (0,6)	2 (1,2)

Synthèse des choix structurants

Tableau 15. Synthèse des choix structurants et analyse de sensibilité associées

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Libellé	Choix structurants	Justification/référence	Analyse complémentaire ou de sensibilité
Type d'analyse économique	Analyse coût-utilité + Analyse coût-efficacité	Recommandations de la HAS	Aucune
Perspective	Restreinte au système de santé	Recommandations de la HAS Manque de données spécifiques (coûts indirects) pour étudier une perspective collective	Aucune
Population d'analyse	L'ensemble de la population atteinte d'HTAP sous traitement standard en bithérapie ou trithérapie et en CFII ou CF III	Population pour laquelle le remboursement est sollicité	Sous-population 1 : patients recevant un traitement standard en bithérapie Sous-population 2 : patients recevant un traitement standard en trithérapie

Horizon temporel	A durée déterminée (25 ans)	Histoire naturelle de la maladie et de la prise en charge des patients	Plusieurs analyses de sensibilité sont conduites en considérant des horizons temporels alternatifs
Taux d'actualisation	2,5%	Recommandations de la HAS	0% 4,5%
Interventions comparées	Traitement standard (bithérapie ou trithérapie)	AMM, comparateurs pertinents selon les recommandations, utilisation des traitements en France selon avis d'experts et données de pratiques courantes	Sous-population 1 : bithérapie et selexipag + bithérapie Sous-population 2 : trithérapie

4.3. Modélisation

Population simulée et sous-populations spécifiques

Représentativité de la population simulée

Tableau 16. Caractéristiques des patients des études sélectionnées

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	STELLAR		Humbert et al. 2006	Boucly et al. 2021		Muller et al. 2024	Etude AplusA (N=364)
	Population FAS (N=323)	Popula-tion fran-çaise FAS (N=30)	Patients prévalents (N=553)	Initiation bithérapie (N=551)	Initiation trithérapie (N=76)	Patients prévalents (N=834)	
Âge, moy (ET)	47,9 (14,79)	58,0 (13,59)	50 (14)	57 (17)	42 (17)	61*	57,3
Sexe (F), n (%)	256 (79,3)	21 (70,0)	371 (67,1)	313 (57)	58 (77)	603 (72)	51%
Délai depuis le diagnostic d'HTAP, années							
Moy, (ET)	8,76 (7,026)	8,3 (8,1)	5,5 (7,2)	ND	ND	3,4*	3,7
Classification HTAP, n (%)							
Idiopa-thique	189 (58,5)	16 (53,3)	47,8*	418 (76)	48 (63)	408 (49)	45%
Héritable	59 (18,3)	9 (30,0)	5,2*	54 (10)	27 (36)	26 (3)	7%
Associée à une connec-tivite	48 (14,9)	3 (10,0)	18,0*	-	-	200 (24)	23%
Associée à la prise de mé dica-ments ou de toxiques	11 (3,4)	2 (6,7)	13,3*	79 (14)	1 (1)	15 (2)	10%

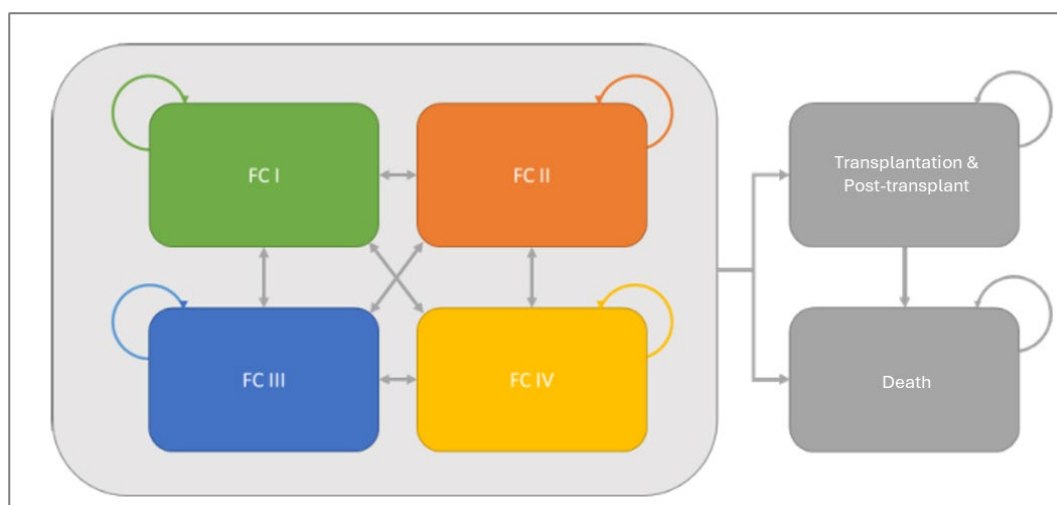
	STELLAR		Humbert et al. 2006	Boucly et al. 2021		Muller et al. 2024	Etude AplusA (N=364)
	Population FAS (N=323)	Popula- tion fran- çaise FAS (N=30)	Patients prévalents (N=553)	Initiation bithérapie (N=551)	Initiation trithérapie (N=76)	Patients prévalents (N=834)	
Associée à une cardio- pathie con- génitale avec shunt corrigé de- puis au moins un an	16 (5,0)	-	15,7*	-	-	143 (17)	10%
Classe fonctionnelle de l’OMS, n (%)							
I	-	-	NF	-	-	30 (4)	-
II	157 (48,6)	17 (56,7)	ND	105 (19)	1 (2)	285 (39)	55%
III	166 (51,4)	13 (43,3)	404 (73,1)	341 (62)	42 (55)	403 (55)	40%
IV	-	-		105 (19)	33 (43)	20 (3)	5%
Traitement standard, n (%)							
Monothéra- pie	13 (4,0%)	2 (6,7)	ND	-	-	15%*	-
Bithérapie	112 (34,7%)	14 (46,7)	ND	551 (100)	-	33%*	62%
Trithérapie	198 (61,3%)	14 (46,7)	ND	-	76 (100)	52%*	38%
Comorbidités, n (%)							
Maladie co- ronaire	24 (7,0%)	ND	ND	79(14)	7(9)		25 (7%)
Diabète	27 (8,0%)	ND	ND	152(28)	8(11)		65(18%)
Hyperten- sion	64 (20,0%)	ND	ND	259(47)	15(20)		97(27%)
Obésité	75 (23,0%)	ND	ND	172(31)	15(20)		65(18%)
Pas de co- morbidités	192 (59,0%)	ND	ND	ND	ND	375(45)	130 (36%)
1 ou 2 co- morbidités	119 (37,0%)	ND	ND	ND	ND	371(44)	ND
3+ comorbi- dités	12 (4,0%)	ND	ND	ND	ND	88 (11)	ND

* A des fins de comparaisons, les données ont été repondérées sur une base de 100%

Structure du modèle

Figure 4. Structure du modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025



Probabilités de transition entre les classes fonctionnelles

Tableau 17. Proportion de patients avec amélioration ou maintien de la CF au cours du temps – SOTERIA

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Semaines à partir de l'inclusion dans STELLAR	Sotatercept + traitement standard (Na = 153)	
	N / Nb	% (IC95%)
Semaine 3	142/147	96,6 (92,2 ; 98,9)
Semaine 12	148/149	99,3 (96,3 ; 100)
Semaine 24	146/151	96,7 (92,4 ; 98,9)
Semaine 36	146/152	96,1 (91,6 ; 98,5)
Semaine 52	146/149	98,0 (94,2 ; 99,6)
Semaine 108	52/54	96,3 (87,3 ; 99,5)

a : Patients inclus dans SOTERIA et issus du bras sotatercept + traitement standard de l'essai STELLAR, b : Patients avec une évaluation de la CF à l'inclusion dans STELLAR et aux évaluations correspondantes

Figure 5. Distribution des patients STELLAR par classe fonctionnelle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

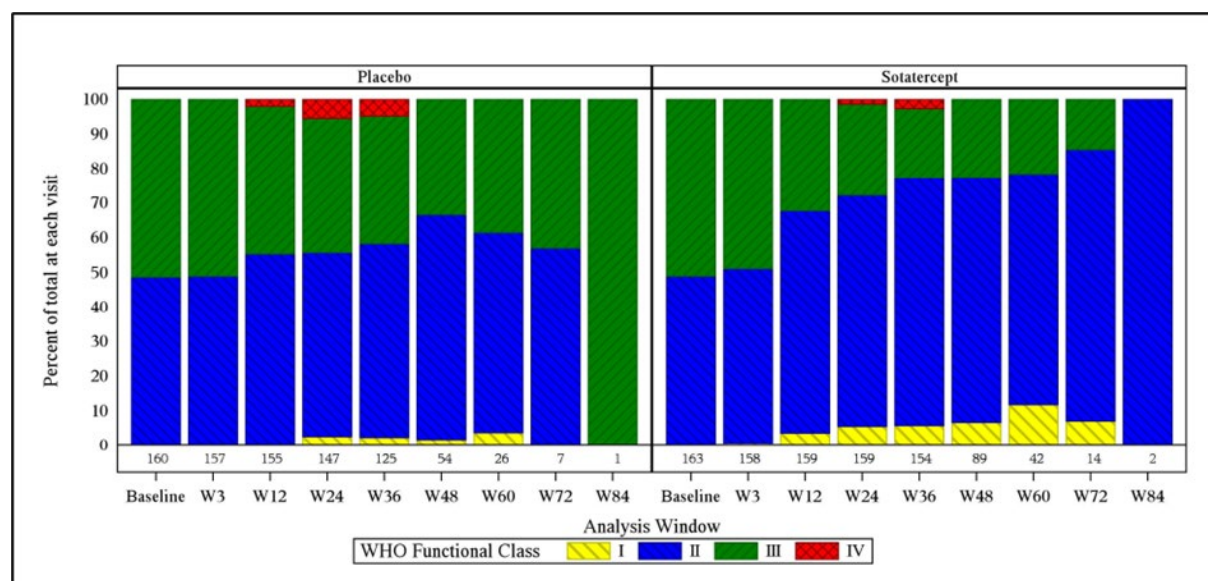


Figure 6. Synthèse des résultats de l'étude SOTERIA

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

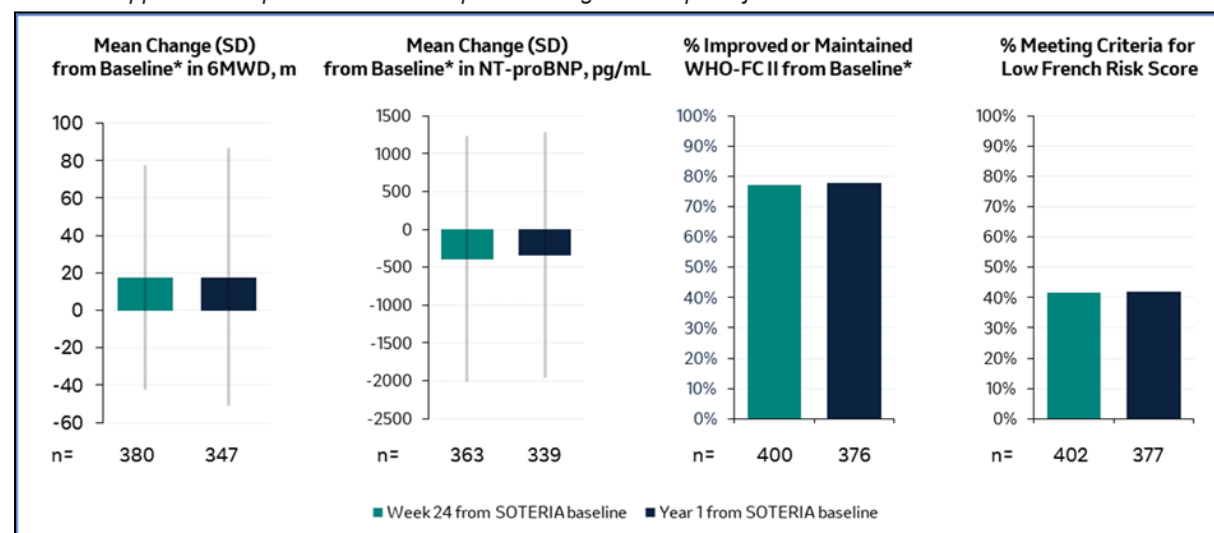


Tableau 18. Risques relatifs du sotatercept + traitement standard versus placebo + traitement standard pour l'amélioration et la détérioration de la classe fonctionnelle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Traitement	N	n	Risque relatif [IC 95%]
Amélioration CF	Sotatercept + traitement standard	159	48	2,02
	Placebo + traitement standard	147	22	[1,28 ; 3,17]
Détérioration CF	Sotatercept + traitement standard	159	7	0,34
	Placebo + traitement standard	147	19	[0,15 ; 0,79]

Note de calcul : la probabilité d'amélioration dans le bras sotatercept + traitement standard est de $48/159 = 0,302$; la probabilité d'amélioration dans le bras placebo + traitement standard est de $22/147 = 0,149$. Le risque relatif est donc égal à $0,302/0,149 = 2,02$.

Tableau 19. Transitions entre les classes fonctionnelles - Groupe traitement standard seul – STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Transition	Placebo + traitement standard				
Semaine 0 – semaine 3	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total*
CF I	-	-	-	-	-
CF II	-	72	5	-	77
CF III	-	5	75	-	80
CF IV	-	-	-	-	-
Semaine 3 – semaine 12	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total*
CF I	-	-	-	-	-
CF II	-	70	6	-	76
CF III	-	16	59	3	78
CF IV	-	-	-	-	-
Semaine 12 – semaine 24	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total*
CF I	-	-	-	-	-
CF II	4	69	10	1	84
CF III	0	8	47	5	60
CF IV	-	-	-	2	2

Note de lecture : les CF à l'inclusion sont énoncées dans les lignes, et les CF au cours du temps dans les colonnes.

*Les transitions incluses dans la modélisation prennent en compte les patients avec une évaluation de la CF à l'inclusion et à la visite suivante.

Tableau 20. Transitions à partir des états CF I et CF IV – Données poolées des deux bras- STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Transition	Données poolées des deux bras				
Semaine 0 – semaine 3	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total*
CF I	-	-	-	-	-
CF IV	-	-	-	-	-
Semaine 3 – semaine 12	CF I	CF II	CF III	CF IV	
CF I	5	1	-	-	6
CF IV	-	-	-	-	-
Semaine 12 – semaine 24	CF I	CF II	CF III	CF IV	
CF I	5	1	-	-	6
CF IV	-	-	-	2	2

Note de lecture : les CF à l'inclusion sont énoncées dans les lignes, et les CF au cours du temps dans les colonnes

*Les transitions incluses dans la modélisation prennent en compte les patients avec une évaluation de la CF à l'inclusion et à la visite suivante.

Tableau 21. Probabilités de transition entre les classes fonctionnelles - Groupe traitement standard seul – Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Transition	Placebo + traitement standard				
Semaine 0 – semaine 3	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total
CF I	100%*	-	-	-	100%
CF II	-	93,5% (72/77)	6,5% (5/77)	-	100%
CF III	-	6,3% (5/80)	93,8% (75/80)	-	100%
CF IV	-	-	-	100%*	100%
Semaine 3 – semaine 12	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total
CF I	100%*	-	-	-	100%
CF II	-	92,1% (70/76)	7,9% (6/76)	-	100%
CF III	-	20,5% (16/78)	75,6% (59/78)	3,8% (3/78)	100%
CF IV	-	-	-	100%*	100%
Cycles à partir de la semaine 12 (cycles de 12 semaines)	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total
CF I	83,3% (5/6)	16,7% (1/6)	-	-	100%
CF II	4,8% (4/84)	82,1% (69/84)	11,9% (10/84)	1,2% (1/84)	100%
CF III	0,0%	13,3% (8/60)	78,3% (47/60)	8,3% (5/60)	100%
CF IV	0%	0%	0%	100% (2/2)	100%

*Ces transitions sont par hypothèse égales à 100%, cette hypothèse est fondée en l'absence d'observation, on considère un maintien dans la CF de départ.

Tableau 22. Transitions entre les classes fonctionnelles - Groupe sotatercept + traitement standard-STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Transition	Sotatercept + traitement standard				
Semaine 0 – semaine 3	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total*
CF I	-	-	-	-	-
CF II	-	72	1,7 (5 x 0,34)	-	73,7
CF III	-	10,1 (5 x 2,02)	75	-	85,1
CF IV	-	-	-	-	-
Semaine 3 – semaine 12	CF I	CF II	CF III	CF IV	
CF I	-	-	-	-	-
CF II	-	70	2,04 (6 x 0,34)	-	72,0
CF III	-	32,32 (16 x 2,02)	59	1,02 (3 x 0,34)	93,3
CF IV	-	-	-	-	-

Transition	Sotatercept + traitement standard				
Semaine 12 – semaine 24	CF I	CF II	CF III	CF IV	
CF I	5	0,34 (1 x 0,34)	-	-	5,3
CF II	8,08 (4 x 2,02)	69	3,40 (10 x 0,34)	0,34 (1 x 0,34)	80,8
CF III	-	16,16 (8 x 2,02)	47	1,7 (5 x 0,34)	64,9
CF IV	-	-	-	2	2

Tableau 23. Probabilités de transition entre les classes fonctionnelles – Groupe sotatercept + traitement standard – Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Transition	Sotatercept + traitement standard				
Semaine 0 – semaine 3	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total
CF I	100%*	-	-	-	100%
CF II	-	97,7% (72/73,7)	2,3% (1,7/73,5)	-	100%
CF III	-	11,9% (10,1/85,1)	88,1% (75/85,1)	-	100%
CF IV	-	-	-	100%*	100%
Semaine 3 – semaine 12	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total
CF I	100%*	-	-	-	100%
CF II	-	97,2% (70/72,04)	2,8% (2,4/72,04)	-	100%
CF III	-	35,0% (32,32/92,34)	63,9% (59/92,34)	1,1% (1,02/92,34)	100%
CF IV	-	-	-	100%*	100%
Cycles à partir de la semaine 12 (cycles de 12 semaines)	CF I	CF II	CF III	CF IV	Total
CF I	93,6% (5/5,34)	6,4% (0,34/5,34)	-	-	100%
CF II	10,0% (8,08/80,82)	85,4% (69/80,82)	4,2% (3,40/80,82)	0,4% (0,34/80,82)	100%
CF III	-	24,9% (16,16/64,86)	72,5% (47/64,86)	2,6% (1,7/64,86)	100%
CF IV	-	-	-	100% (2/2)	100%

Méthode d'estimation de la mortalité

Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale des patients atteints d'HTAP par classe fonctionnelle issue de Farber et al. (2015)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

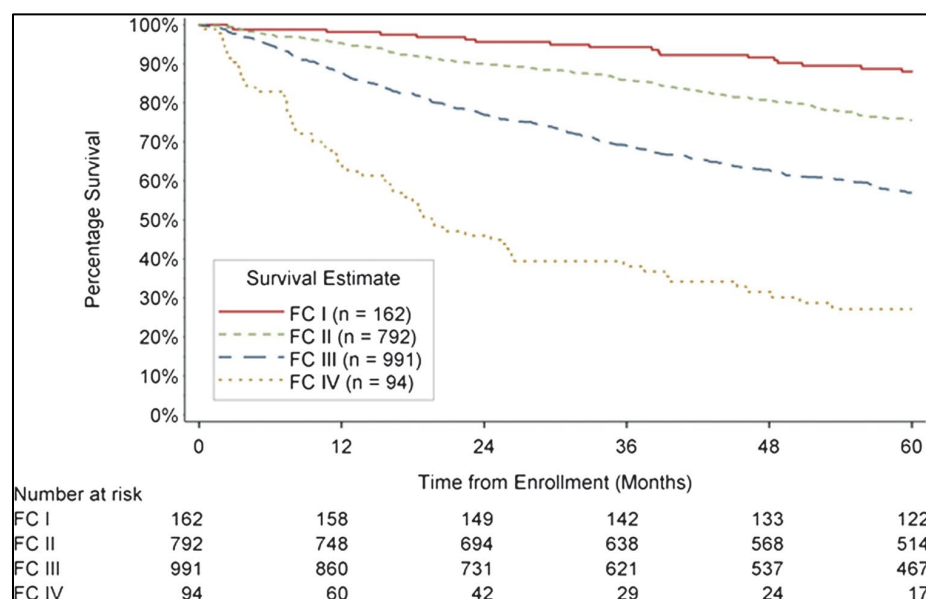


Tableau 24. Comparaison des caractéristiques de la population simulée et de la population incluse dans Farber et al. 2015

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Caractéristiques	Population simulée	Total (N= 2 039)	CF I (N=162)	CF II (N=792)	CF III (N=991)	CF IV (N=94)
Age, moyen	47,9 (14,79)	51,7 (14,5)	47,0 (14,2)	49,3 (14,4)	54,1 (14,1)	55,9 (14,9)
Sexe, femmes	79,3%)	79,4%	74,1%	77,0%	82,0%	80,9%
Classification HTAP, n (%)						
Idiopathique	58,5%	46,6%	51,2%	46,3%	46,6%	40,4%
Héritable	18,3%	3,1%	4,3%	3,4%	2,9%	1,1%
Associée à une connectivité	14,9%	24,3%	18,5%	21,2%	26,5%	36,2%
Associée à la prise de médicaments ou de toxiques	3,4%	5,9%	5,6%	7,3%	5,1%	3,2%
Associée à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé depuis au moins un an	5,0%	11,6%	6,8%	12,2%	12,1%	8,5%

Méthode d'estimation des probabilités de transitions pour la mortalité

Figure 8. Ajustements paramétriques pour la survie de la CF I d'après Farber et al. (2015)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

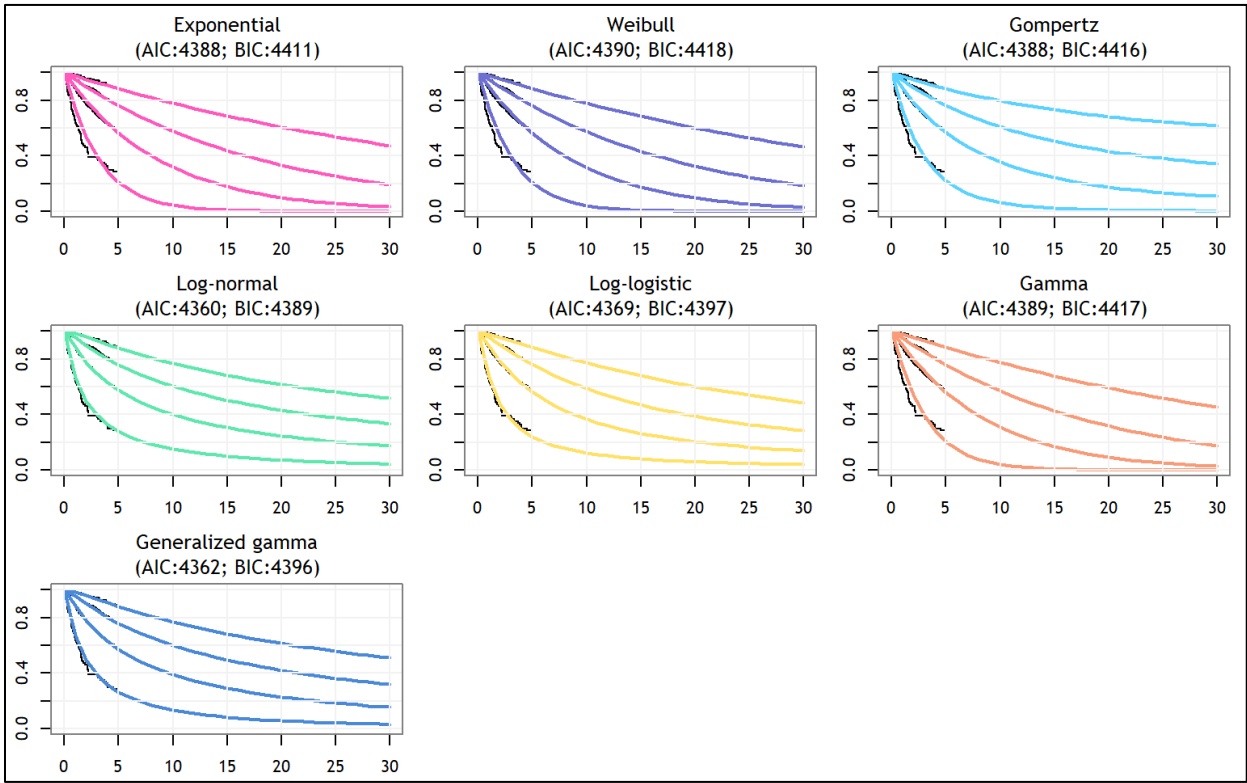


Tableau 25. Caractéristiques des distributions paramétriques d'extrapolation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Nom du modèle	Caractéristiques
Exponentiel	La fonction de risque instantané est constante ; modèle de risques instantanés proportionnels.
Weibull	La fonction de risque instantané peut être monotone (croissante ou décroissante) dans le temps ; modèle de risques instantanés proportionnels (ou temps d'échec accéléré).
Gompertz	Similaire à une distribution Weibull mais avec une croissance/décroissance plus rapide en queue de distribution ; modèle de risques instantanés proportionnels.
Gamma	La fonction de risque instantané est également monotone (croissante ou décroissante) dans le temps ; mais présente une flexibilité plus importante dans la forme de la distribution
Log-normal	La fonction de risque instantané dans le temps est d'abord croissante jusqu'à un maximum, puis décroissante.
Log-logistique	La fonction de risque instantané peut être non monotone dans le temps ; temps d'échec accéléré. Dans les modèles fondés sur une distribution log-logistique, la croissance/décroissance est plus rapide en queue de distribution.
Gamma généralisé	Modèle souple à 3 paramètres, généralisable aux distributions Weibull, exponentielles et log-normales

Transplantations

Tableau 26. Comparaison des caractéristiques de la population simulée et de la population issue de l'analyse menée sur COMPERA

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Caractéristiques	Population simulée (FAS STELLAR N = 323)	COMPERA (N = 896)
Age, moyenne (ET)	47,9 (14,79)	63,3 (15,8)
Sexe, femmes, n (%)	256 (79,3)	603 (67,3)
CF, n (%)		
I	-	9 (1,0)
II	157 (48,6)	174 (19,4)
III	166 (51,4)	654 (73,0)
IV	-	59 (6,6)
Classification HTAP, n (%)		
Idiopathique	189 (58,5)	603 (67,3)
Héritable	59 (18,3)	20 (2,2)
Associée à une connectivité	48 (14,9)	172 (19,2)
Associée à la prise de médicaments ou de toxiques	11 (3,4)	13 (1,5)
Associée à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé depuis au moins un an	16 (5,0)	31 (11,9)

Tableau 27. Probabilités de transplantation pulmonaire et cardiaque

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Etat de santé	Taux pour 100 personnes-années	Probabilité de transplantation, pour un cycle de 12 semaines	Source
Classe fonctionnelle I	0,00 [0,00 – 10,23]	0,00%	Registre COMPERA (2023)
Classe fonctionnelle II	0,00 [0,00 – 1,28]	0,00%	Registre COMPERA (2023)
Classe fonctionnelle III	0,17 [0,06 – 0,41]	0,04%	Registre COMPERA (2023)
Classe fonctionnelle IV	0,40 [0,01 – 2,23]	0,09%	Registre COMPERA (2023)

Synthèse sur les probabilités de transition

Tableau 28. Synthèse de la méthode d'estimation des probabilités de transition

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Type de transition	Sources	Traitement dépendant (effet du sotatercept)	Temps dépendant	Analyses de sensibilité
CF II à autres CF CF III à autres CF	Transitions observées dans STELLAR pour le bras traitement standard seul et application des RR pour le bras sotatercept + traitement standard	Application des RR sur l'amélioration et la détérioration de la CF	Données de STELLAR disponibles : Semaine 0 et semaine 3 Semaine 3 et semaine 12 Semaine 12 et semaine 24	Probabilités du bras sotatercept issues des transitions observées dans STELLAR Perte d'effet traitement
CF I à autres CF	Très faible effectif dans STELLAR. Les données poolées des deux bras sont donc prises en compte.	Bien que les données poolées soient utilisées, l'effet du sotatercept sur la détérioration de la CF est pris en compte.		
CF IV à autres CF	Très faible effectif dans STELLAR. Les données poolées des deux bras sont donc prises en compte.	Bien que les données poolées soient utilisées, l'effet du sotatercept sur l'amélioration de la CF est pris en compte.		
CF à décès	Suivi et effectif trop faible dans STELLAR, utilisation de données externes : courbes de SG par CF issues de Farber et al. Extrapolations des courbes et estimation d'un risque par cycle	La réduction du risque de décès associée au sotatercept n'est pas appliquée. Absence d'effet du sotatercept sur la probabilité de décès	Risque non constant dans le temps selon le type d'extrapolation choisie	Choix de modèle d'extrapolation différent Utilisation d'une source alternative Application d'un effet du sotatercept
CF à transplantation et post-transplantation	Suivi et effectif trop faible dans STELLAR Utilisation de risques issues d'une analyse conduite sur les données de COMPERA	Absence d'effet du sotatercept sur la probabilité de transplantation	Risque constant dans le temps (choix justifié par le suivi et l'effectif disponible pour les événements de transplantation dans l'étude COMPERA)	Absence de modélisation de la transplantation

Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

Hospitalisations pour aggravation de la maladie

Tableau 29. Probabilités d'hospitalisations pour HTAP par état de santé

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Etat de santé	Probabilité d'hospitalisation pour HTAP, par cycle de 12 semaines	Source
Classe fonctionnelle I	1,9%	COMPERA (2023)
Classe fonctionnelle II	2,6%	
Classe fonctionnelle III	3,9%	
Classe fonctionnelle IV	5,0%	
Post-transplantation	1,9%	

Événements indésirables

Tableau 30. Données d'incidence d'EI modélisées

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

EI	Nombre d'évènements observés dans STELLAR	Incidence modélisée (incluant la récurrence)
Epistaxis	5	3,1%
Télangiectasie	2	1,2%
Thrombocytopénie sévère	1	0,6%
Hémoptysie sévère	1	0,6%
Chute sévère	1	0,0%
Diplopie sévère	1	0,0%
Sarcoïdose sévère	1	0,0%

Modifications et arrêts de traitement

Tableau 31. Synthèse des traitements, et variations selon les classes fonctionnelles

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Traitements	Inclusion	Variation relative à 52 semaines				Distribution à partir de la semaine 52			
		FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV
sotatercept + traitement standard									
Sotatercept	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Bosentan	45,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	45,8%	45,8%	45,8%	45,8%
Ambrisentan	47,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	47,8%	47,8%	47,8%	47,8%
Sildenafil ci- trate	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Tadalafil	42,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	42,3%	42,3%	42,3%	42,3%
Riociguat	15,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	15,2%	15,2%	15,2%	15,2%
Epoprostenol	15,8%	-3,1%	-3,1%	0,0%	91,0%	15,3%	15,3%	15,8%	30,2%
Treprostinil	30,0%	-3,1%	-3,1%	0,0%	33,0%	29,1%	29,1%	30,0%	39,9%
Iloprost	6,8%	-3,1%	-3,1%	0,0%	0,0%	6,6%	6,6%	6,8%	6,8%
Selexipag	21,3%	-3,1%	-3,1%	0,0%	51,0%	20,6%	20,6%	21,3%	32,1%
traitement standard seul									
Bosentan	45,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	45,8%	45,8%	45,8%	45,8%
Ambrisentan	47,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	47,8%	47,8%	47,8%	47,8%
Sildenafil ci- trate	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%
Tadalafil	42,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	42,3%	42,3%	42,3%	42,3%
Riociguat	15,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	15,2%	15,2%	15,2%	15,2%
Epoprostenol	15,8%	0,0%	0,0%	0,0%	91,0%	15,8%	15,8%	15,8%	30,2%
Treprostinil	30,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,0%	30,0%	30,0%	30,0%	39,9%
Iloprost	6,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,8%	6,8%	6,8%	6,8%
Selexipag	21,3%	0,0%	0,0%	0,0%	51,0%	21,3%	21,3%	21,3%	32,1%

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 32. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Libellé	Hypothèse	Justification/Référence	Analyse de sensibilité
Structure et états de santé			
Définition des états de santé	Etats de santé relatifs à l'HTAP définis selon la classe fonctionnelle, la transplantation et le décès	Pertinence clinique Données de coûts et d'utilité disponibles Données d'efficacité disponibles Etats de santé utilisés dans les modèles précédemment publiés	Une analyse de sensibilité complémentaire est conduite en considérant des états de santé selon les niveaux de risque
Population simulée			
Caractéristiques des patients	Caractéristiques des patients de la population FAS de l'essai STELLAR	Transposabilité acceptable	Analyse considérant les caractéristiques des patients français de l'essai
Prise en compte de la dimension temporelle			
Durée des cycles	Le 1er cycle dure 3 semaines ; Le 2ème cycle dure 9 semaines (de la visite 1 à la visite 2) ; Tous les cycles suivants sont fixés à une durée de 12 semaines	Cohérence avec le rythme des visites de l'essai STELLAR Par ailleurs, la durée de 12 semaines correspond à la pratique courante de suivi régulier des patients selon les recommandations de l'ESC/ERS et du PNDS	Non
Durée de simulation	25 ans	Correspond à un horizon temporel à durée déterminée (25 ans)	15 et 35 ans
Perte d'effet traitement	Modélisation d'une perte d'effet traitement progressive sur l'amélioration et la détérioration de la CF	L'hypothèse d'une perte d'effet de traitement est acceptable au regard des données à long terme de STELLAR et des données de SOTERIA	Plusieurs analyses de sensibilité ont été conduites sur des scénarios de perte d'effet traitement
Probabilités de transition			
Transitions entre les états relatifs aux classes fonctionnelles	Données issues de STELLAR Données observées pour le bras placebo et application d'un risque relatif pour le bras sotatercept	Permet de diminuer l'incertitude paramétrique en réduisant le nombre de paramètres d'entrée du modèle Permet de conduire des analyses de sensibilité paramétriques sur le risque relatif Permet de s'aligner avec les données utilisées dans l'analyse en sous-population	Données individuelles observées dans chacun des bras

Libellé	Hypothèse	Justification/Référence	Analyse de sensibilité
		incluant le selexipag en tant que comparateur	
Transitions des états CF I et CF IV	En raison du faible nombre de transitions observées en partance des états de CF I et CF IV dans l'essai STELLAR, les données poolées entre les deux bras de l'essai sont utilisées.	Choix conservateur Permet de réduire l'incertitude	Données spécifiques à chaque bras de traitement
Transitions vers l'état décès	Source de données externe (Farber et al. 2015)	Etude permettant de documenter la survie globale selon les classes fonctionnelles Population transposable	Non
	Extrapolations des données de Farber et al. 2015 par des modèles dépendants de la CF	Hypothèse des risques proportionnels validée	Non
	Extrapolation par une distribution gamma	Pertinence clinique Inspection visuelle Ajustement statistique	Distribution Weibull
Transplantations	Source de données externe (analyse menée sur le registre COMPERA)	Etude permettant de documenter les incidences de transplantation selon les classes fonctionnelles	Intégration dans l'exercice de validation pour documenter la robustesse des données utilisées
Evènements intercurrents			
Occurrence d'hospitalisations non programmées	Source de données externe est utilisée (étude menée sur le registre COMPERA)	Etude permettant de documenter les incidences de hospitalisations selon les classes fonctionnelles Population transposable	Occurrence d'hospitalisations non programmées incluse dans les analyses de sensibilité sur la variabilité des paramètres
Evènements indésirables	Considération des EI liés au sotatercept sévères et les EI liés au sotatercept d'intérêt et d'intérêt particulier de sévérité modérée	Profil de tolérance acceptable Prise en compte des EI différenciants	Une analyse de sensibilité considère la non prise en compte des EI
Arrêts de traitement	Absence d'arrêt de traitement pour le bras sotatercept + traitement standard	Recommandations actuelles en cas de non-amélioration ou de progression de la maladie, escalade thérapeutique	Une analyse de sensibilité considère 3,7% d'arrêt de traitement pour le bras sotatercept + traitement standard pour cause d'évènements indésirables

4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités

Tableau 33. Taux de réponse aux questionnaires EQ-5D-5L issues de l'essai STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Sotatercept + traitement standard N = 163	Placebo + traitement standard seul N = 160
Inclusion (%)	125/163 (76,7%)	126/160 (78,8%)
Semaine 24 (%) – sur l'ensemble des patients de la population FAS	109/163 (66,9%)	104/160 (65,0%)
Semaine 24 (%) – sur les patients de la population FAS suivis à la semaine 24	109/159 (68,6%)	104/148 (70,3%)

Tableau 34. Caractéristiques des patients de la population FAS de STELLAR et des sous-populations ayant répondu à l'EQ-5D à l'inclusion ou à la semaine 24

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	STELLAR – Population FAS (N=323)	STELLAR – Patients avec réponse EQ-5D à l'inclusion (N=251)	STELLAR – Patients avec réponse EQ-5D à la semaine 24 (N=213)
Age, années			
Moyenne (écart-type)	47,9 (14,79)	48,6 (14,52)	46,8 (14,57)
Médiane (min ; max)	48,0 (18, 82)	48,0 (18, 82)	47,0 (18, 82)
Sexe, n (%)			
Hommes	67 (20,7)	49 (19,5)	41 (19,2)
Femmes	256 (79,3)	202 (80,5)	172 (80,8)
Type de traitement standard, n (%)			
Monothérapie	13 (4,0)	11 (4,4)	9 (4,2)
Bithérapie	112 (34,7)	83 (33,1)	71 (33,3)
Trithérapie	198 (61,3)	157 (62,5)	133 (62,4)
CF, n (%)			
CF II	157 (48,6)	131 (52,2)	116 (54,5)
CF III	166 (51,4)	120 (47,8)	97 (45,5)
Utilisation de prostacycline, n (%)			
Oui	130 (40,2)	105 (41,8)	80 (37,6)
Non	193 (59,8)	146 (58,2)	133 (62,4)
CF à la semaine 24, n (%)			
CF I	13 (4,0)	11 (4,4)	10 (4,7)
CF II	184 (57,0)	145 (57,8)	133 (62,4)

	STELLAR – Population FAS (N=323)	STELLAR – Patients avec réponse EQ-5D à l'inclusion (N=251)	STELLAR – Patients avec réponse EQ-5D à la semaine 24 (N=213)
CF III	99 (30,7)	74 (29,5)	63 (29,6)
CF IV	10 (3,1)	8 (3,2)	7 (3,3)
Manquant	17 (5,3)	13 (5,2)	-
Variation de la CF entre l'inclusion et la semaine 24, n (%)			
Amélioration	70 (21,5)	52 (20,7)	49 (23,0)
Maintenance	210 (64,4)	164 (65,3)	144 (67,6)
Détérioration	26 (8,0)	22 (8,8)	20 (9,4)
Manquant	20 (6,1)	13 (5,2)	-

Tableau 35. Description des scores d'utilité EQ-5D-5L, obtenus par la matrice française par bras de traitement et par visite (STELLAR)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Sotatercept + traitement standard (N = 163)	Placebo + traitement standard seul (N = 160)	Total (N = 323)
Inclusion			
N	125	126	251
Moyenne (écart-type)	0,887 (0,132)	0,891 (0,140)	0,889 (0,136)
Médiane (Q1; Q3)	0,929 (0,840; 0,978)	0,929 (0,882; 0,967)	0,929 (0,850 ; 0,967)
Min; Max	0,161; 1,000	0,058; 1,000	0,058 ; 1,000
Semaine 24			
N	109	104	213
Moyenne (écart-type)	0,905 (0,143)	0,895 (0,126)	0,900 (0,135)
Médiane (Q1; Q3)	0,938 (0,886; 0,980)	0,931 (0,865; 0,979)	0,933 (0,873 ; 0,980)
Min; Max	-0,114 ; 1,000	0,266 ; 1,000	-0,114 ; 1,000

Tableau 36. Description des scores d'utilité EQ-5D-5L, obtenus par la matrice française par bras de traitement, par visite et par classe fonctionnelle (STELLAR)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Sotatercept + traitement standard (N = 163)	Placebo + traitement standard seul (N = 160)	Total (N = 323)
Classe fonctionnelle I			
Inclusion			
N	-	-	-
Moyenne (écart-type)	-	-	-
Médiane (Q1; Q3)	-	-	-

	Sotatercept + traitement standard (N = 163)	Placebo + traitement standard seul (N = 160)	Total (N = 323)
Min; Max	-	-	-

Semaine 24

N	7	3	10
Moyenne (écart-type)	0,944 (0,051)	0,973 (0,030)	0,953 (0,046)
Médiane (Q1; Q3)	0,958 (0,887; 1,000)	0,978 (0,940; 1,000)	0,960 (0,930 ; 1,000)
Min; Max	0,872; 1,000	0,940; 1,000	0,872 ; 1,000

Classe fonctionnelle II

Inclusion

N	66	65	131
Moyenne (écart-type)	0,926 (0,091)	0,931 (0,123)	0,929 (0,108)
Médiane (Q1; Q3)	0,958 (0,891; 1,000)	0,958 (0,909; 0,980)	0,958 (0,906; 1,000)
Min; Max	0,655; 1,000	0,058; 1,000	0,058; 1,000

Semaine 24

N	76	57	133
Moyenne (écart-type)	0,933 (0,077)	0,946 (0,064)	0,939 (0,072)
Médiane (Q1; Q3)	0,958 (0,907; 1,000)	0,967 (0,920; 0,980)	0,962 (0,909; 1,000)
Min; Max	0,628; 1,000	0,683; 1,000	0,628; 1,000

Classe fonctionnelle III

Inclusion

N	59	61	120
Moyenne (écart-type)	0,842 (0,156)	0,848 (0,145)	0,845 (0,150)
Médiane (Q1; Q3)	0,883 (0,819; 0,945)	0,897 (0,793; 0,940)	0,892 (0,813; 0,940)
Min; Max	0,161; 1,000	0,316; 1,000	0,161; 1,000

Semaine 24

N	25	38	63
Moyenne (écart-type)	0,815 (0,244)	0,837 (0,150)	0,828 (0,191)
Médiane (Q1; Q3)	0,899 (0,806; 0,929)	0,877 (0,807; 0,926)	0,886 (0,806; 0,929)
Min; Max	-0,114; 1,000	0,266; 1,000	-0,114; 1,000

Classe fonctionnelle IV

Inclusion

N	-	-	-
Moyenne (écart-type)	-	-	-

	Sotatercept + traitement standard (N = 163)	Placebo + traitement standard seul (N = 160)	Total (N = 323)
Médiane (Q1; Q3)	-	-	-
Min; Max	-	-	-
Semaine 24			
N	1	6	7
Moyenne (écart-type)	0,704 (-)	0,734 (0,148)	0,729 (0,136)
Médiane (Q1; Q3)	0,704 (0,704; 0,704)	0,768 (0,636; 0,854)	0,719 (0,636; 0,854)
Min; Max	0,704; 0,704	0,495; 0,880	0,495; 0,880

Tableau 37. Analyse longitudinale des scores d'utilité – STELLAR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Coefficients	Erreur standard	P-Value
Model 1			
Constante	0,9632	0,0246	<,0001
Age à l'inclusion	-0,0015	0,0005	0,0023
Model 2			
Constante	0,8878	0,0082	<,0001
Sexe (REF = Femme)	0,0144	0,0185	0,4370
Model 3			
Constante	0,8814	0,0357	<,0001
Traitement standard seul (REF = monothérapie)	Reference	-	-
– Bithérapie	0,0000	0,0379	0,9994
– Trithérapie	0,0149	0,0369	0,6871
Model 4			
Constante	0,8849	0,0094	<,0001
Prostacycline par IV dans le traitement standard (REF= Non)	0,0146	0,0150	0,3302
Model 6			
Constante	0,8911	0,0103	<,0001
Traitements (REF = sotatercept)	-0,0010	0,0147	0,9469
Model 7			
Constante	-0,0066	0,0378	0,8616
Age	-0,0015	0,0005	0,0034
Sexe (REF = Femme)	0,0194	0,0186	0,2970

	Coefficients	Erreur standard	P-Value
Traitement standard (REF = monothérapie)			
– Bithérapie	-0,0066	0,0378	0,8616
– Trithérapie	-0,0016	0,0372	0,9647
Utilisation de PGI2 (IV) (REF = No)	0,0075	0,0164	0,6471
Traitements (REF = sotatercept)	0,0001	0,0146	0,9930

Tableau 38. Utilités liées aux états de santé – Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Etats de santé	Utilité moyenne (ET)	Sources et méthodes
Classe fonctionnelle I	0,953 (0,046)	STELLAR – utilité à 24 semaines
Classe fonctionnelle II	0,939 (0,072)	
Classe fonctionnelle III	0,828 (0,191)	
Classe fonctionnelle IV	0,729 (0,136)	
Post-transplantation	0,953 (0,046)	Hypothèse d'équivalence avec la CF I

Désutilités liées à la présence d'évènements indésirables ou d'hospitalisations pour aggravation et/ou transplantation

Tableau 39. Désutilités liées aux évènements intercurrents - Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Evènements	Désutilité (IC95%)	Moyenne	Source	Application
Hospitalisation pour aggravation	-0,105 (-0,116, -0,094)		McMurray et al. (2018)	Appliquée à chaque cycle pour la proportion de patients hospitalisée au cours du cycle.
Transplantation	-0,105 (-0,116, -0,094)		McMurray et al. (2018)	Appliquée en one-off à l'entrée dans l'état post-transplantation

Tableau 40. Désutilités liées aux EI spécifiques issues de la littérature - Analyse de référence

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Type d'événement	Désutilité	Référence	Application
Epistaxis	0,210	Nafees (2017)	Appliquée au premier cycle pour la proportion de patients concernés.
Télangiectasie	0,210	Nafees (2017)	
Thrombocytopénie sévère	0,355	Nafees (2017)	
Hémoptysies	0,260	Nafees (2017)	

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Tableau 41. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Libellé	Hypothèse	Justification/Référence	Analyse de sensibilité
Utilités associées aux états de santé	Utilités relatives aux classes fonctionnelles basées sur les données issues de l'essai STELLAR	Exhaustivité des données Robustesse des données Conformité méthodologique	Keogh (2007)
	Utilités relatives aux classes fonctionnelles basées sur les réponses à la semaine 24	Permet de mesurer l'utilité pour chaque classe fonctionnelle au même moment de l'étude. Pas de patient en CF I et IV à l'inclusion dans STELLAR	Prise en compte des valeurs d'utilité à l'inclusion pour les classes fonctionnelles II et III et des données poolées entre l'inclusion et la semaine 24 Pas de changement pour CF I et IV car seules les données à 24 semaines sont disponibles Ajustement sur l'âge
	Pas de différence entre les bras de traitement	Au regard des analyses descriptives, il n'y a pas d'effet du bras de traitement sur les utilités	Aucune
	Hypothèse de similarité entre utilité de la CF I et utilité post-transplantation	Evènement rare dans STELLAR, donc non mesurable d'après l'essai clinique Conformité méthodologique de la source choisie. Transposabilité à la population d'analyse acceptable	Utilité relative à l'état post-transplantation issue de la littérature
Désutilité liée aux hospitalisations et transplantations	Désutilités issues de la littérature	Evènement rare dans STELLAR, donc non mesurable d'après l'essai clinique Conformité méthodologique de la source choisie. Transposabilité à la population d'analyse acceptable	Aucune
Désutilité liée aux EI	Données issues de la littérature	Evènement rare dans STELLAR, donc non mesurable d'après l'essai clinique Conformité méthodologique de la source choisie Source généralement utilisée dans les modèles soumis auprès de la CEESP	Non prise en compte des désutilités liées aux EI

4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts

Tableau 42. Ressources consommées et coût par cycle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Ressource	Volume/fréquence	Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition			
Sotatercept	1ère administration : 0,3 mg/kg - 1 flacon de 45 mg Administrations suivantes : 0,7 mg/kg – 1 flacon de 60 mg	Coût du 1er cycle de 3 semaines : ██████ € Coûts des cycles suivants (12 semaines) : ██████ €	Posologie : RCP Poids moyen : STELLAR Coût unitaire : MSD
Traitement standard seul	Composition du traitement standard : STELLAR Posologies d'après les RCP	Coût par cycle ; 10 818,29 €	Posologie : RCP Poids moyen : STELLAR Coût unitaire : BdM_IT
Coût d'administration			
Sotatercept	1ère administration par un IDE Administrations suivantes : 50% auto-administration ou par aidant et 50% administration par IDE	Coût du 1er cycle de 3 semaines : 7,25 € Coûts des cycles suivants (12 semaines) : 14,50 €	Mode d'administration : RCP et hypothèse Coûts unitaires : NGAP
Analogues de la prostacycline IV/SC	PERFADOM 8 PERFADOM 37 Forfaits hebdomadaires appliqués tout au long du traitement	Coût par cycle : 1 652,57 €	Valorisation : LPPR – PERFADOM 2023
Iloprost	Achat d'un nébuliseur au premier cycle	Coût pour le 1er cycle : 12,93€	Valorisation : LPPR
Coût de la transplantation			
Hospitalisation pour transplantation pulmonaire	GHM relatifs aux transplantations (27C04)	Coût par évènement : 83 705,46 € (Appliqué au 1er cycle dans l'état Transplantation et post-transplantation)	Valorisation : Tarif GHS 2024 (non disponible dans l'ENC)
Coûts de suivi			
CF I	Consommations de soins :	Coût par cycle : 561,14 €	Volume : PNDS Valorisation : Tarif GHS 2024, CCAM 2024, TNB 2024.
CF II	-2 examens cliniques par an	Coût par cycle : 561,14 €	
CF III	-2 ECG par an	Coût par cycle : 605,41 €	
CF IV	-2 bilans biologiques par an	Coût par cycle : 605,41 €	
	-Pour les patients en CFIII ou IV :		
	-1 ETT par an		

	-1 cathétérisme cardiaque droit par an		
Post-transplantation	Hypothèse : suivi des CF III et IV	Coût par cycle : 605,41 €	
Coûts des événements cliniques			
Hospitalisation pour aggravation	Coût unitaire issu de l'étude de Bergot et al. 2019 et indexé en €2024 et ajout d'un coût de transport	Coût par événement : 7 395,42 €	Bergot et al.
Evénements indésirables			
Sotatercept + traitement standard	Incidences des EI issus de STELLAR -EI sévères : hospitalisations -EI modérées : prise en charge d'après les experts	Coût appliqué au 1er cycle : 25,32 €	Fréquence : STELLAR Valorisation : ENC 2024, CCAM 2024, Open DAMIR 2022
Traitement standard seul	Non pris en compte	-	
Fin de vie			
Fin de vie	Hospitalisations des patients atteints d'HTAP ayant pour mode de sortie le décès	Coût par cycle : 10 527,61 € (appliqué à l'entrée dans l'état Décès)	Etude POLARIS

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

Tableau 43. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Libellé	Hypothèse	Justification/Référence	Analyse de sensibilité
Coût d'administration du sotatercept	50% des patients en auto-administration ou administration par un aidant 50% des patients administrés par un IDE	Administration par le patient ou un aidant possible mais aucune donnée ne permet d'estimer la distribution.	30% des patients en auto-administration ou administration par un aidant 70% des patients administrés par un IDE
Coût du traitement standard	Utilisation de la composition du traitement standard d'après STELLAR, après exclusion des interventions non disponibles en France	L'exclusion des interventions non disponibles en France n'est pas attendu avoir d'impact sur l'efficacité	Utilisation de la composition du traitement standard d'après l'étude en pratique courante (AplusA)
Coût de la transplantation	Valorisation par les tarifs GHS	Faible effectif des transplantations pulmonaires en France, donc non inclus dans l'ENC	Absence de valorisation de la transplantation
Coût de suivi	Valorisation des actes techniques et examen de biologie en sus de l'hospitalisation de suivi	Non précisé dans le PNDS	Inclusion des actes techniques et examen de biologie dans l'hospitalisation de suivi
Coûts des EI	EI sévères valorisés par une hospitalisation et les EI modérés valorisés par une prise en charge en ville	Aucun coût d'hospitalisation liés à ces diagnostics n'a pu être identifié	Non prise en compte des EI dans la modélisation
Coût d'une hospitalisation pour aggravation d'HTAP	Utilisation du coût rapporté dans l'étude de Bergot et al.	Définition des hospitalisations d'aggravation de Bergot plus spécifiques que les hospitalisations valorisées dans l'étude POLARIS.	Aucune

4.6. Validation du modèle

Validation interne

Tableau 44. Validité interne

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Sotatercept + traitement standard		Traitement standard seul	
	Modèle	STELLAR	Modèle	STELLAR
Répartition des patients entre les états de santé à la semaine 24				
CF I	3,39%	9 (5,7%)	1,28%	4 (2,7%)
CF II	66,82%	106 (66,6%)	52,12%	78 (53,1%)
CF III	28,06%	42 (26,4%)	39,94%	57 (38,8%)
CF IV	1,05%	2 (1,3%)	3,87%	8 (5,4%)
Transpl. & post-transplantation	0,02%	ND	0,03%	ND
Décès	0,66%	0,0%	2,75%	3,8%

Validation externe

Tableau 45. Validation externe de la survie globale

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Survie globale	Modèle (traitement standard seul)	Farber et al. (patients prévalents)	Humbert et al. 2010	Boucly et al. 2021
1 an	91%	90%	90%	93%
3 ans	72%	70%	70%	77%
5 ans	53%	55%	-	62%
10 ans	22%	-	-	44%

Tableau 46. Validation externe de la survie sans transplantation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Survie sans transplantation	Modèle (traitement standard seul)	Hendricks et al. 2022
1 an	91,2%	90%
3 ans	69,8%	70%
5 ans	52,3%	60%
10 ans	21,0%	45%

Validation croisée

Tableau 47. Validation croisée (évaluation du sotatercept dans l'HTAP par l'ICER)

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètre	Comparaison	Impact
Horizon temporel	La durée de simulation est définie à 25 ans dans la présente évaluation. La durée de simulation utilisée dans l'évaluation de l'ICER n'est pas précisée mais un horizon temporel vie entière est fréquemment modélisé jusqu'à l'âge de 100 ans.	Comme démontré dans les analyses de sensibilité, le choix de la durée de simulation limitée à 25 ans engendre un RDCR plus élevé que lorsque l'horizon temporel vie entière à 35 ans est défini.
Perspective	Les deux évaluations prennent en compte la perspective du système de santé.	Pas d'impact attendu
Actualisation	Les taux d'actualisation de la présente évaluation sont en ligne avec les recommandations de la HAS. Dans l'évaluation de l'ICER, le taux d'actualisation était de 3%.	Comme démontré dans les analyses de sensibilité, le RDCR augmente avec le taux d'actualisation.
Population d'analyse	Les populations d'analyse sont identiques entre la présente évaluation et l'évaluation de l'ICER.	Pas d'impact attendu
Comparateurs	La présente évaluation et l'analyse de l'ICER comparent l'efficacité du sotatercept+ traitement standard seul par rapport à la prise en charge standard par le traitement standard seul.	Pas d'impact attendu
Population simulée	Les populations simulées sont identiques entre la présente évaluation et l'évaluation de l'ICER, la population de l'essai STELLAR	Pas d'impact attendu
Structure et parcours entre le modèle	Les deux évaluations prennent en compte un modèle de Markov basé sur les classes fonctionnelles de l'OMS pour décrire la prise en charge de l'HTAP. La présente évaluation prend en compte 6 états de santé (CF I, CF II, CF III, CF IV, transplantation et décès). L'évaluation de l'ICER prend en compte 7 états de santé (CF I, CF II, CF IIIa, CF IIIb, CF IVa, CF IVb et décès). La représentation des états de santé dans l'évaluation de l'ICER prend en compte une modélisation des coûts de traitements différents selon la composition du traitement standard entre les états CF IIIa et CF IIIb et entre les états CF IVa et CF IVb (ajout ou arrêt des PGI2).	
Probabilité de transition	Les deux évaluations prennent en compte les données issues de l'essai STELLAR et le critère de jugement secondaire hiérarchisé (amélioration, ou aggravation de la classe fonctionnelle) pour estimer les probabilités de transition entre les états de santé.	Pas d'impact attendu
Mortalité	Les deux évaluations prennent en compte les données de mortalité issues d'analyse de survie faite sur l'étude de Farber et al. 2015. Ce choix s'est fondé sur la disponibilité des données de mortalité par classe fonctionnelle.	

Paramètre	Comparaison	Impact
Valorisation des utilités	Dans la présente analyse, les données issues de STELLAR ont été utilisées en analyse de référence basée sur le questionnaire EQ-5D-5L et sont en ligne avec les recommandations de la HAS. Les utilités utilisées dans l'évaluation de l'ICER proviennent de la littérature. Les utilités rapportées dans l'analyse de l'ICER sont respectivement de 0,729, 0,668, 0,598 et 0,515.	En comparaison, l'utilité des patients en CF I, CF II, CF III et CF IV sont estimés à 0.953, 0.939, 0.828 et 0.729 respectivement selon la matrice française.
Valorisation des coûts	Les postes de coûts pris en compte dans les deux évaluations sont identiques. Le prix de sotatercept est fixé à 400 000\$ par an dans l'analyse de l'ICER Les coûts relatifs à la prise en charge standard et les coûts liés aux complications ont été obtenus d'après des données de la littérature.	Au regard des différences de système de santé, aucune comparaison ne peut être réalisée.
Résultats	Dans le rapport de l'ICER, le RDCR du sotatercept est estimé à 2 380 000 \$/QALY selon la perspective système de santé. Dans la présente analyse, le RDCR de l'analyse de référence est de 461 452 €/QALY.	Les résultats apparaissent cohérents au regard des différences de modélisation. En testant un coût annuel du sotatercept de 400 000 € et en prenant en compte les utilités issues de Koegh et al., le RDCR de l'analyse est alors de plus de 1,8 millions d'euros, ce qui s'approche du RDCR rapporté dans l'ICER. La différence s'explique alors par le coût des traitements standards aux Etats-Unis.

4.7. Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle

Analyses déterministes

Tableau 48. Données d'entrée dans les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètre	Valeur AR	Valeur Min	Valeur Max	Sources
Proportion de femmes	70%	52%	85%	IC95% issu de STELLAR
Age à l'inclusion	47,9	46,3	49,5	IC95% issu de STELLAR
Poids	73,1	66,2	80,0	IC95% issu de STELLAR
RR amélioration CF (sotatercept vs. placebo)	2,02	1,28	3,17	IC95% issu de STELLAR
RR détérioration CF (sotatercept vs. placebo)	0,34	0,15	0,79	IC95% issu de STELLAR

Paramètre	Valeur AR	Valeur Min	Valeur Max	Sources
Probabilité hospitalisations CF I	0,02	0,00	0,05	IC95% issu de COMPERA
Probabilité hospitalisations CF II	0,03	0,02	0,03	IC95% issu de COMPERA
Probabilité hospitalisations CF III	0,04	0,04	0,05	IC95% issu de COMPERA
Probabilité hospitalisations CF IV	0,06	0,04	0,07	IC95% issu de COMPERA
Probabilité d'hospitalisation post-transplantation	0,02	0,002	0,05	IC95% issu de COMPERA
Probabilité transplantation CF III	0,00039	0,00010	0,00088	IC95% issu de COMPERA
Probabilité transplantation CF IV	0,00092	0,0000	0,00462	IC95% issu de COMPERA
Probabilité de décès post-transplantation	0,028	0,018	0,040	±20%
Incidence des EI	1	0,6	1,4	±40% (analyse multivariée)
Utilité CF I	0,95	0,92	0,98	IC95% issu de STELLAR
Utilité CF II	0,94	0,93	0,95	IC95% issu de STELLAR
Utilité CF III	0,83	0,78	0,87	IC95% issu de STELLAR
Utilité CF IV	0,73	0,62	0,82	IC95% issu de STELLAR
Utilité post-transplantation	0,95	0,92	0,98	IC95% issu de STELLAR (hypothèse CF I)
Décroissement d'utilité pour hospitalisation	-0,11	-,06	-0,15	IC95% issu de la littérature
Décroissement d'utilité pour transplantation	-0,11	-,06	-0,15	IC95% issu de la littérature
Coût d'administration PGI	3 142,92	2 033,93	4 489,36	±20%
Coût d'administration IDE	7,25	4,69	10,36	±20%
Coût pour hospitalisation d'aggravation HTAP	7 395,42	4 785,93	10 563,65	±20%
Coût pour transplantation	83 705,46	54 169,76	119 565,21	±20%
Coût de fin de vie	10 527,61	9 116,17	12 039,15	±20%
Composition du traitement standard	-	-	-	±40% (analyse multivariée)
Augmentation des PGI2 – CF IV	-	-	-	±40% (analyse multivariée)
Diminution des PGI2 – CF I & II – bras sotatercept	-	-	-	±40% (analyse multivariée)

Tableau 49. Données d'entrée de l'analyse probabiliste sur la variabilité des paramètres

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètre	Distri- bution	Moyenne	α	β	SE	Commen- taires
Caractéristiques des patients						
Age	Normal	47,90	-	-	0,80	SE issu de STELLAR
Poids	Normal	73,10	-	-	3,50	SE issu de STELLAR
Distribution classe : CF II (%)	Diri- chlet	49%	157,00	173,18	0,03	SE issu de STELLAR
Distribution classe : CF III (%)	Diri- chlet	51%	166,00	170,87	0,03	SE issu de STELLAR
Efficacité du sotatercept						
RR amélioration CF (sotatercept vs. placebo)	Log- normal	2,02	-1,18	0,46	0,16	SE issu de STELLAR
RR détérioration CF (sotatercept vs. placebo)	Log- normal	0,34	0,68	0,24	0,48	SE issu de STELLAR
Probabilités de transition						
Probabilité d'hospitalisation pour aggravation HTAP, CF I	Beta	0,02	2,18	108,30	0,01	SE issu de COMPERA
Probabilité d'hospitalisation pour aggravation HTAP, CF II	Beta	0,03	90,98	3253,92	0,00	SE issu de COMPERA
Probabilité d'hospitalisation pour aggravation HTAP, CF III	Beta	0,04	572,43	12736,71	0,00	SE issu de COMPERA
Probabilité d'hospitalisation pour aggravation HTAP, CF IV	Beta	0,06	60,45	1006,61	0,01	SE issu de COMPERA
Probabilité de transplantation, CF III	Beta	0,00039	3,62	9263,98	0,00021	SE issu de COMPERA
Probabilité de transplantation, CF IV	Beta	0,00092	0,50	540,74	0,00130	SE issu de COMPERA
Tolérance						
Incidence des EI	Beta	-	-	-	-	SE issu de STELLAR
Utilités						
Utilité CF I	Beta	0,95	189,09	8,70	0,01	SE issu de STELLAR
Utilité CF II	Beta	0,94	1378,96	89,58	0,01	SE issu de STELLAR
Utilité CF III	Beta	0,83	202,81	42,13	0,02	SE issu de STELLAR

Paramètre	Distribution	Moyenne	α	β	SE	Commentaires
Utilité CF IV	Beta	0,73	53,78	19,99	0,05	SE issu de STELLAR
Utilité post-transplantation	Beta	0,95	189,09	8,70	0,01	SE issu de STELLAR
Décroissement d'utilité pour hospitalisation pour aggravation	Normal	0,11	-	-	0,02	
Décroissement d'utilité pour hospitalisation pour transplantation	Normal	0,11	-	-	0,02	
Coûts						
Coût d'administration PGI2	Gamma	3 142,92	25,00	125,72	628,52	SE estimé par $\pm 20\%$
Coût unitaire d'administration IDE	Gamma	7,25	25,00	0,29	1,45	SE estimé par $\pm 20\%$
Coût de suivi CF I	Gamma	561,14	25,00	22,45	112,23	SE estimé par $\pm 20\%$
Coût de suivi CF II	Gamma	561,14	25,00	22,45	112,23	SE estimé par $\pm 20\%$
Coût de suivi CF III	Gamma	605,41	25,00	24,22	121,08	SE estimé par $\pm 20\%$
Coût de suivi CF IV	Gamma	605,41	25,00	24,22	121,08	SE estimé par $\pm 20\%$
Coût de suivi post-transplantation	Gamma	605,41	25,00	24,22	121,08	SE estimé par $\pm 20\%$
Coût d'hospitalisation pour aggravation d'HTAP	Gamma	7 395,42	25,00	295,82	1 479,08	SE estimé par $\pm 20\%$
Coût de transplantation	Gamma	83 705,46	25,00	3348,22	16 741,09	SE estimé par $\pm 20\%$
Coût de fin de vie	Gamma	10 527,61	199,15	52,86	746,00	SE estimé par $\pm 20\%$
Modification du traitement standard						
Diminution des PGI2 (sotatercept)	Normal	-3,1	-	-	0,01	SE estimé par $\pm 20\%$
Augmentation en CF IV : Epoprostenol	Normal		-	-	0,22	SE estimé par $\pm 20\%$
Augmentation en CF IV : Treprostinil	Normal		-	-	0,02	SE estimé par $\pm 20\%$
Augmentation en CF IV : Selexipag	Normal		-	-	0,10	SE estimé par $\pm 20\%$

Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation, sur les choix de modélisation et sur le prix des molécules

Tableau 50. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification
Durée maximale de simulation	25 ans	15 ans	Estimer l'impact de la durée de simulation
		35 ans	
Taux d'actualisation	2,5% par an	0%	Guide méthodologique
		4,5%	
Caractéristiques des patients	Population simulée basée sur la population FAS de STELLAR	Population simulée sur les caractéristiques des patients français de STELLAR	Estimer le poids des caractéristiques dans le résultat
Population [¶]	Population totale CF II et CF III selon la distribution de STELLAR	Population CF II uniquement	Tester l'impact d'analyse en sous-groupe
		Population CF III uniquement	
Probabilité de transition	Données poolées entre les deux bras pour les probabilités de transitions à partir des états CF I et CF IV	Données uniquement du bras traitement standard seul pour les probabilités de transitions à partir des états CF I et CF IV	Scénario alternatif au regard des données disponibles
Efficacité relative au CF	Données observées pour le bras traitement standard et application des RR pour sotatercept	Données individuelles observées pour chacun des deux bras	Scénario alternatif au regard des données disponibles
	Application des RR pour sotatercept sur l'ensemble des probabilités de transition relatives aux CF	Application des RR pour sotatercept uniquement sur les probabilités de transitions à partir des CF II et CF III	
Efficacité relative à la mortalité	Non considération d'une réduction du risque de mortalité pour le traitement par sotatercept	Application du HR de 0,25 (STELLAR)	Tester l'hypothèse d'effet relative sur la mortalité
		Application du HR de 0,17 (SOTERIA)	
Efficacité relative aux hospitalisations	Non considération d'une réduction du risque d'hospitalisation pour le traitement par sotatercept	Application du HR de 0,08 (STELLAR)	Tester l'hypothèse d'effet relative sur les hospitalisations
Hypothèse de perte effet de traitement	Perte d'effet progressive sur l'amélioration et la détérioration de la CF à partir de la semaine 108	Pas de perte d'effet traitement	Tester différents scénarios sur la perte d'effet du sotatercept sur
		Perte d'effet progressive sur l'amélioration de la	

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification
		CF uniquement à partir de la semaine 108	l'amélioration et la détérioration de la CF
		Perte d'effet immédiate sur l'amélioration et la détérioration de la CF à partir de la semaine 108	
		Perte d'effet immédiate sur l'amélioration de la CF uniquement à partir de la semaine 108	
Modélisation de la mortalité	Modèles dépendants entre les CF selon une distribution gamma	Modèles dépendants entre les CF selon une distribution exponentielle (risques constants au cours du temps)	Tester la modélisation de la mortalité sur les résultats
		Modèles dépendants entre les CF selon une distribution log-normal (meilleur ajustement statistique)	
		Extrapolation de la survie de la CF I par une distribution gamma et application d'HR pour les autres CF	
Transplantation	Probabilités de transplantation selon la CF issues de COMPERA	Non considération des transplantations dans le modèle	Tester l'impact de la transplantation sur les résultats
Arrêt de traitement	Pas d'arrêt de traitement	Arrêts du sotatercept pour 3,7% des patients à la semaine 24	Tester le poids des arrêts de traitement
Utilités relatives aux états de santé	Données de STELLAR à la semaine 24	Données de STELLAR à l'inclusion pour les CF II et III (pas de changement pour les CF I et IV)	Tester le poids de l'utilité sur le résultat
		Données de STELLAR poolées (inclusion et semaine 24) pour les CF II et III (pas de changement pour les CF I et IV)	
		Données issues de Keogh et al. 2007	
Utilité post-transplantation	Hypothèse d'équivalence avec l'utilité de la CF I	Utilité estimée par l'application d'un incrément issu de Singer et al. 2017	Tester l'hypothèse des utilités post-transplantation

Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification
Ajustement sur l'âge	Utilités ne prenant pas en compte le vieillissement de la population	Utilités considérant le vieillissement de la population d'après Gautier et al. 2023	Tester l'impact d'un ajustement des utilités sur l'âge
Tolérance	Prise en compte des EI liés au traitement (EI sévères et modérés)	Non prise en compte des EI	Estimer le poids des EI dans le résultat
Coût d'administration	1er admin IDE puis 50% / 50% admin IDE & auto-admin	1ere admin IDE puis 70% / 30%	Tester l'impact d'une répartition d'administration alternative
Coût de suivi	Inclus	Exclus	Tester le poids du suivi
Définition du traitement standard seul	Composition du traitement standard d'après STELLAR	Composition du traitement standard d'après les données de AplusA	Tester une composition de traitement alternative
Arrêt des PGI2 IV par l'utilisation de sotatercept	Prostacyclines diminuées de 3,1% après 52 semaines en CF I et en CF II dans le groupe sotatercept (SOTERIA)	Prostacyclines diminuées de 20% après 52 semaines en CF I et en CF II dans le groupe sotatercept (avis d'experts)	Tester l'impact des variations de la composition du traitement standard au cours du temps
Prix de sotatercept	Prix revendiqué (PPTTC : ████████ € pour 1 flacon de 45 mg)	██████ %	En accord avec les recommandations du guide méthodologique de la HAS
		██████ %	
		██████ %	

4.8. Résultats de l'analyse de référence

Résultats désagrégés

Tableau 51. Résultats de santé totaux et désagrégés

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Stratégie	Etats de santé	Traitement standard seul	Sotatercept + traitement standard
Année de vie	CF I	0,53	3,22
	CF II	2,05	4,02
	CF III	1,42	1,16
	CF IV	1,75	0,85
	Post-transplantation	0,06	0,03
	Total	5,80	9,29
	Différence		3,49
QALY	CF I	0,50	3,06
	CF II	1,92	3,76
	CF III	1,17	0,95
	CF IV	1,27	0,62
	Post-transplantation	0,05	0,03
	Perte de QALY - HTAP hospitalisations	-0,10	-0,12
	Perte de QALY - Transplantation	0,00	-0,00054
	Perte de QALY - EI	0,00	-0,00341
	Total	4,81	8,29
	Différence		3,48

Traces de Markov

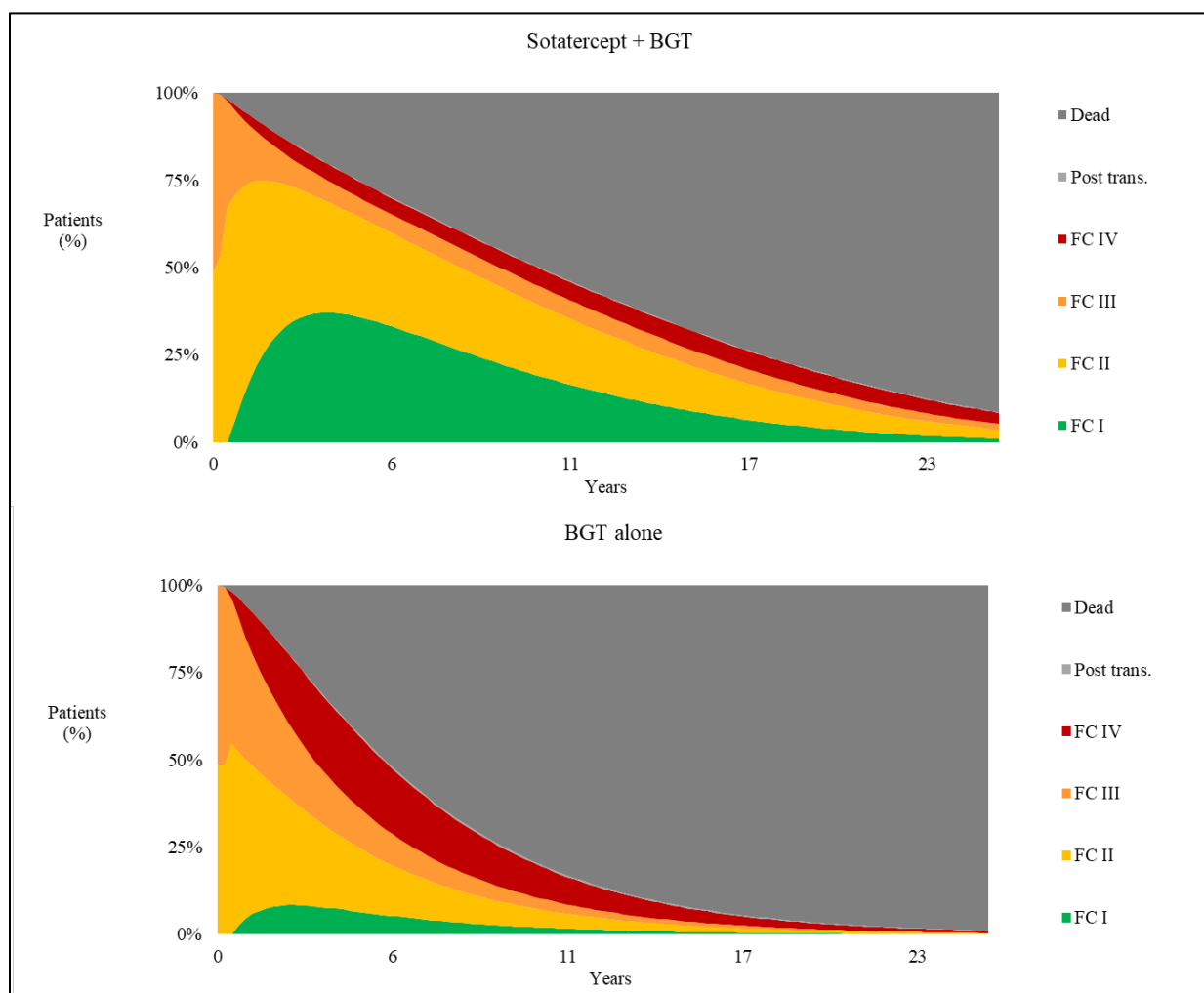
Tableau 52. Proportion des patients dans les états de santé du modèle en fonction du temps

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

An- nées	Traitement standard						Sotatercept + traitement standard					
	CF I	CF II	CF III	CF IV	Post-transplantation	Décès	CF I	CF II	CF III	CF IV	Post-transplantation	Décès
1	6%	41%	31%	13%	0,085%	9%	20%	55%	15%	3%	0,052%	7%
2	8%	32%	22%	19%	0,167%	18%	32%	42%	9%	4%	0,076%	12%
3	8%	24%	16%	21%	0,263%	30%	37%	33%	7%	5%	0,098%	18%
4	7%	20%	13%	21%	0,326%	39%	37%	30%	6%	5%	0,112%	23%
5	6%	16%	10%	20%	0,375%	47%	35%	28%	5%	5%	0,124%	27%
10	2%	6%	3%	10%	0,442%	79%	20%	21%	5%	5%	0,169%	49%
15	1%	2%	1%	4%	0,338%	92%	9%	13%	5%	5%	0,198%	68%
20	0%	1%	0%	2%	0,224%	97%	4%	7%	3%	5%	0,202%	81%
25	0%	0%	0%	1%	0,134%	99%	1%	3%	2%	3%	0,179%	91%

Figure 9. Répartition des patients au cours du temps

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025



Autres résultats cliniquement pertinents simulés par le modèle

Tableau 53. Résultats des autres événements cliniques simulés

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Evènement clinique	Traitement seul	standard	Sotatercept + traitement standard	Différence
Nombre total d'hospitalisation pour aggravation (pour 1 000 patients)	989,60		1 181,57	-191,97
Nombre total de transplantation (pour 1 000 patients)	8,93		5,14	-3,78

Résultats sur les coûts

Tableau 54. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Traitement seul	standard	Sotatercept + traite- ment standard	Différence
Coût d'acquisition	279 434 €		1 837 936 €	1 558 502 €
Sotatercept	0,00 €		1 420 744 €	1 420 744 €
CF I	0,00 €		495 670 €	495 670 €
CF II	0,00 €		617 161 €	617 161 €
CF III	0,00 €		176 660 €	176 660 €
CF IV	0,00 €		131 253 €	131 253 €
Traitements standards	279 434 €		417 192 €	137 758 €
CF I	23 376 €		139 441 €	116 064 €
CF II	90 638 €		174 431 €	83 793 €
CF III	62 699 €		51 190 €	-11 510 €
CF IV	102 721 €		52 131 €	-50 590 €
Coût d'administration	40 602 €		78 721 €	38 119 €
Coût de suivi	14 778 €		23 048 €	8 270 €
CF I	1 288 €		7 868 €	6 580 €
CF II	4 995 €		9 814 €	4 819 €
CF III	3 728 €		3 043 €	-684 €
CF IV	4 620 €		2 248 €	-2 372 €
Post transplantation	147 €		75 €	-72 €
Coût des hospitalisations	7 319 €		8 738 €	1 420 €
Coût lié à la transplantation	747 €		431 €	-317 €
Coût de prise en charge des EI	0 €		25 €	25 €
Coût de fin de vie	8 896 €		7 542 €	-1 354 €
Total	351 776 €		1 956 441 €	1 604 665 €

Résultats de l'analyse coût-résultats

Résultats de l'analyse coût-utilité (coût/QALY)

Tableau 55. Résultats de l'analyse coût-utilité

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€/QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Traitement standard seul	351 776 €	4,81	-	-	-
Sotatercept + traitement standard	1 956 441 €	8,29	1 604 665 €	3,48	€461 452

Résultats de l'analyse coût-efficacité (coût/AVG)

Tableau 56. Résultats de l'analyse coût-efficacité

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Stratégies	Coût total (€)	AV	Δ		RDCR (€/AVG)
			Coûts (€)	AVG	
Traitement standard	351 776 €	5,80	-	-	-
Sotatercept + traitement standard	1 956 441 €	9,29	1 604 665 €	3,49	€460 697

4.9. Exploration de l'incertitude

Incertitude relative à la variabilité des paramètres du modèle

Analyses de sensibilité déterministes

Figure 10. Diagramme en tornade de l'ASD sur le RDCR

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

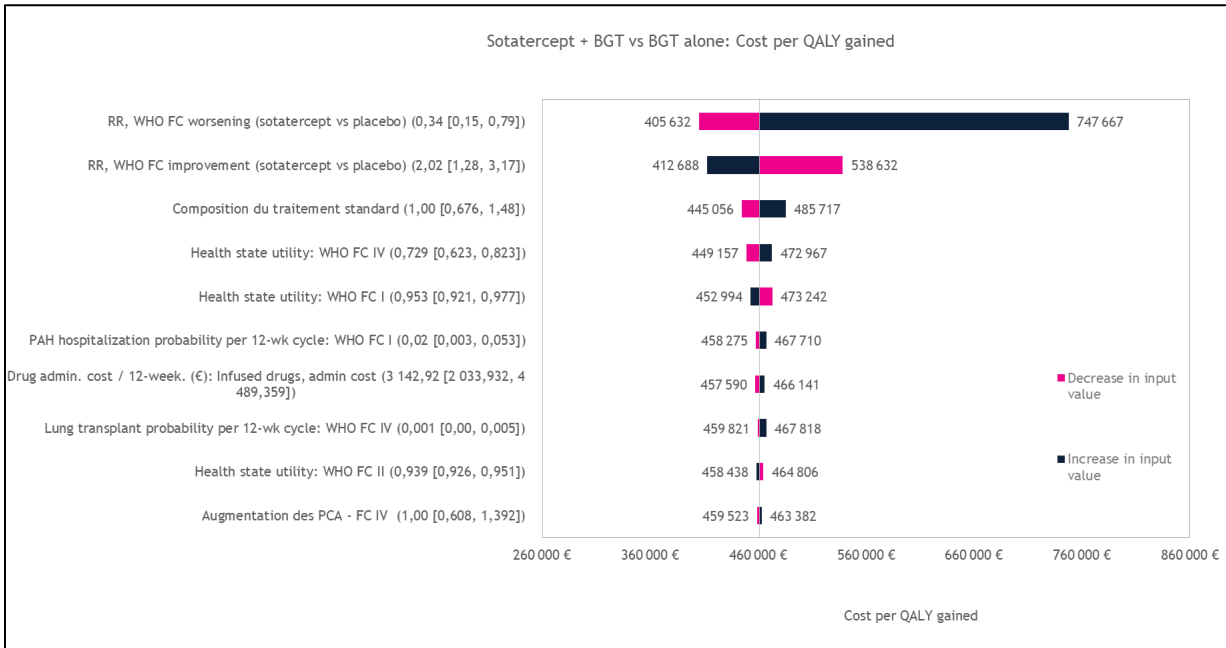


Tableau 57. Résultats des analyses de sensibilité déterministes

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètres	RDCR (€/QALY) avec borne basse	% par rapport à AR	RDCR (€/QALY) avec borne haute	% par rapport à AR
RR de la détérioration de la CF de l'OMS (sotatercept vs traitement standard)	405 632 €	-12,1%	747 667 €	62,0%
RR, amélioration de la CF de l'OMS (sotatercept vs traitement standard)	538 632 €	16,7%	412 688 €	-10,6%
Composition du traitement standard – bras sotatercept et bras traitement standard seul	445 056 €	-3,6%	485 717 €	5,3%
Utilité de l'état de santé WHO CF IV	449 157 €	-2,7%	472 967 €	2,5%
Utilité de l'état de santé WHO CF I	473 242 €	2,6%	452 994 €	-1,8%
Probabilité d'hospitalisation pour aggravation d'HTAP (CF I)	458 275 €	-0,7%	467 710 €	1,4%
Coût d'administration perfusion sur 12 semaines (€)	457 590 €	-0,8%	466 141 €	1,0%
Probabilité de transplantation (CF IV)	459 821 €	-0,4%	467 818 €	1,4%
Utilité de l'état de santé WHO CF II	464 806 €	0,7%	458 438 €	-0,7%
Augmentation des PGI2 dans la composition du traitement standard – CF IV – bras sotatercept et bras traitement standard seul	459 523 €	-0,4%	463 382 €	0,4%
Utilité de l'état de santé WHO CF III	459 737 €	-0,4%	463 004 €	0,3%
Décroissement d'utilité pour hospitalisation d'aggravation HTAP	460 406 €	-0,2%	462 503 €	0,2%
Diminution des PGI2 dans la composition du traitement standard – CF I & II – bras sotatercept	462 450 €	0,2%	460 455 €	-0,2%
Probabilité de décès – post-transplantation	462 589 €	0,2%	460 607 €	-0,2%
Probabilité d'hospitalisation pour aggravation d'HTAP (CF IV)	462 275 €	0,2%	460 533 €	-0,2%
Probabilité d'hospitalisation pour aggravation d'HTAP (CF II)	460 731 €	-0,2%	462 250 €	0,2%
Coût de suivi – CF I	460 785 €	-0,1%	462 263 €	0,2%
Coût de suivi – CF II	460 963 €	-0,1%	462 046 €	0,1%
Coût de suivi – CF IV	461 693 €	0,1%	461 160 €	-0,1%
Incidence des EI – bras sotatercept	461 272 €	<0,1%	461 633 €	<0,1%
Coût d'une hospitalisation pour aggravation	461 308 €	<0,1%	461 627 €	<0,1%
Utilité de l'état de santé – post-transplantation	461 336 €	<0,1%	461 540 €	<0,1%
Probabilité de transplantation (CF III)	461 389 €	<0,1%	461 558 €	<0,1%

Paramètres	RDCR (€/QALY) avec borne basse	% par rapport à AR	RDCR (€/QALY) avec borne haute	% par rapport à AR
Coût de suivi – CF III	461 522 €	<0,1%	461 368 €	<0,1%
Probabilité d'hospitalisation pour aggravation d'HTAP (CF III)	461 514 €	<0,1%	461 389 €	<0,1%
Coût de fin de vie	461 505 €	<0,1%	461 397 €	<0,1%
Probabilité d'hospitalisation pour post-transplantation	461 485 €	<0,1%	461 390 €	<0,1%
Coût de la transplantation	461 485 €	<0,1%	461 413 €	<0,1%
Décrément d'utilité lors de la transplantation	461 473 €	<0,1%	461 432 €	<0,1%
Coût de suivi – post-transplantation	461 460 €	<0,1%	461 444 €	<0,1%
Proportion de femmes	461 452 €	<0,1%	461 452 €	<0,1%
Age	461 452 €	<0,1%	461 452 €	<0,1%
Poids	461 452 €	<0,1%	461 452 €	<0,1%

Analyses de sensibilité probabilistes

Tableau 58. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Coûts totaux	QALY total	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)
Résultats déterministes					
Traitement standard seul	351 776 €	4,810	-	-	-
Sotatercept + traitement standard	1 956 441 €	8,287	1 604 665 €	3,48	461 452 €
Résultats probabilistes (analyses multivariées)					
Traitement standard seul	352 246 €	4,814	-	-	-
Sotatercept + traitement standard	1 965 973 €	8,330	1 613 727 €	3,52	458 982 €

Figure 11. Plan coût-efficacité de l'analyse d'efficacité du sotatercept + traitement standard versus traitement standard

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

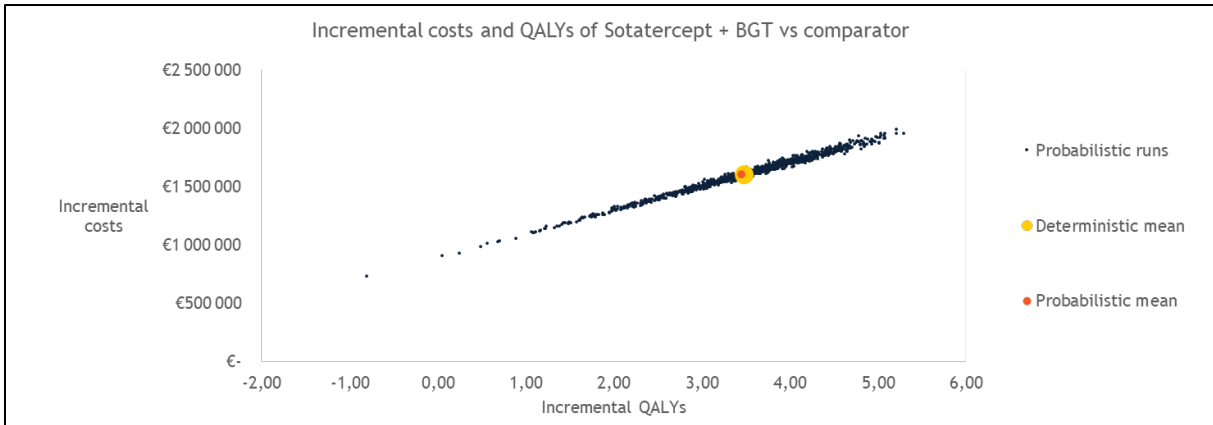
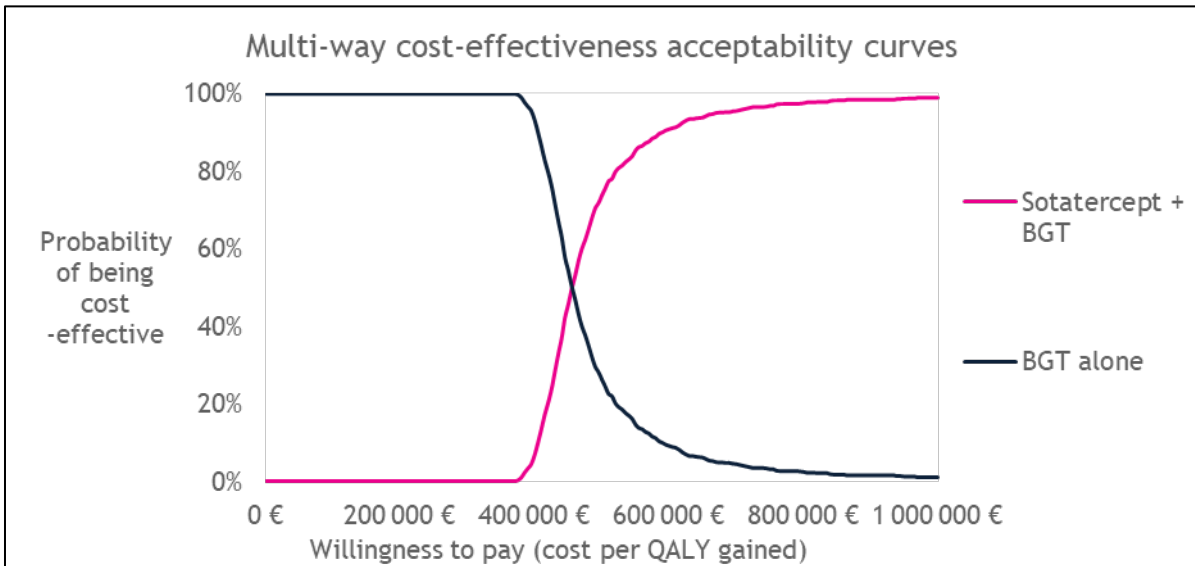


Figure 12. Courbe d'acceptabilité multi-options

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025



Incertitude relative aux choix structurants

Tableau 59. Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude relative aux choix structurants

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	ΔRDCR (par rapport à l'analyse de référence)
Durée maximale de simulation	25 ans	15 ans	518 677 €	12,4%
		35 ans	454 112 €	-1,6%
Taux d'actualisation	2,5%	0%	430 901 €	-6,6%
		4,5%	487 646 €	5,7%

Incertitude relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

Tableau 60. Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude relative aux hypothèses de modélisation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	ΔRDCR
Caractéristiques des patients	Caractéristiques des patients de la population FAS de STELLAR (âge, sexe, poids et CF à l'entrée)	Caractéristiques des patients de la population FAS française de STELLAR (âge, sexe, poids et CF à l'entrée)	464 317 €	0,6%
Population	Population totale CF II et CF III selon la distribution de STELLAR	Population CF II uniquement	472 905 €	2,5%
		Population CF III uniquement	427 326 €	-7,4%
Probabilités de transitions	Données poolées entre les deux bras pour les probabilités de transitions à partir des états CF I et CF IV	Données uniquement du bras traitement standard seul pour les probabilités de transitions à partir des états CF I et CF IV	480 419 €	4,1%
Efficacité relative aux CF	Données observées pour le bras traitement standard et application des RR pour sotatercept	Données individuelles observées pour chacun des deux bras	568 872 €	23,3%
	Application des RR pour sotatercept sur l'ensemble des probabilités de transition relatives aux CF	Application des RR pour sotatercept uniquement sur les probabilités de transitions à partir des CF II et CF III	524 357 €	13,6%
Efficacité relative à la mortalité	Non considération d'une réduction du risque de mortalité pour le traitement par sotatercept	Application du HR de 0,25 (STELLAR)	382 753 €	-17,1%
		Application du HR de 0,17 (SOTERIA)	376 605 €	-18,4%
Efficacité relative aux hospitalisations	Non considération d'une réduction du risque d'hospitalisation pour le traitement par sotatercept	Application du HR de 0,08 (STELLAR)	449 038 €	-2,7%
Hypothèse de perte d'effet traitement	Perte d'effet progressive sur l'amélioration et la détérioration de la CF à partir de la semaine 108	Pas de perte d'effet traitement	393 502 €	-14,7%
		Perte d'effet progressive sur l'amélioration de la CF uniquement à partir de la semaine 108	417 246 €	-9,6%
		Perte d'effet immédiate sur l'amélioration et la détérioration de la CF à partir de la semaine 108	1 237 180 €	168,1%
		Perte d'effet immédiate sur l'amélioration de la CF uniquement à partir de la semaine 108	846 933 €	83,5%
Modélisation de la mortalité	Modèles dépendants entre les CF selon une distribution gamma	Modèles dépendants entre les CF selon une distribution exponentielle (risques constants au cours du temps)	462 096 €	0,1%

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	ΔRDCR
		Modèles dépendants entre les CF selon une distribution log-normal (meilleur ajustement statistique)	580 305 €	25,8%
		Extrapolation de la survie de la CF I par une distribution gamma et application d'HR pour les autres CF	464 459 €	0,7%
Trans-plantation	Probabilités de transplantation selon la CF issues de COMPERA	Non considération des transplantations dans le modèle	459 734 €	-0,4%
Arrêts de traitement	Pas d'arrêt de traitement	Arrêts du sotatercept pour 3,7% des patients à la semaine 24	446 479 €	-3,2%
Tolérance	Prise en compte des EI liés au traitement par sotatercept sévères, et les EI modérées d'intérêt	Non prise en compte des EI	460 994 €	-0,1%
Utilités relatives aux états de santé	Données de STELLAR à la semaine 24	Données de STELLAR à l'inclusion pour les CF II et III (pas de changement pour les CF I et IV)	464 668 €	0,7%
		Données de STELLAR poolées (inclusion et semaine 24) pour les CF II et III (pas de changement pour les CF I et IV)	463 142 €	0,4%
		Données issues de Keogh et al. 2007	615 987 €	33,5%
Utilité de l'état post-transplantation	Hypothèse d'équivalence avec l'utilité de la CF I	Utilité estimée par l'application d'un incrément issu de Singer et al. 2017	461 195 €	-0,1%
Ajustement sur l'âge	Utilités ne prenant pas en compte le vieillissement de la population	Utilités considérant le vieillissement de la population d'après Gautier et al. 2023	463 227 €	0,4%
Définition du traitement standard	Distribution entre les molécules issues de l'essai STELLAR en excluant les traitements non disponibles en France	Distribution issue de l'étude menée par AplusA	440 934 €	-4,4%
Impact du sotatercept sur l'administration des PGI	Diminution des PGI2 de 3,1% pour les patients en CF I ou II après 1 an de traitement par sotatercept	Diminution des PGI2 de 20,0% pour les patients en CF I ou II après 1 an de traitement par sotatercept	447 314 €	-3,1%
Coût d'administration	50% auto-administration et 50% administration par IDE	30% auto-administration et 70% administration par IDE	461 458 €	<0,1%
		Non pris en compte des coûts de suivi	459 074 €	-0,5%

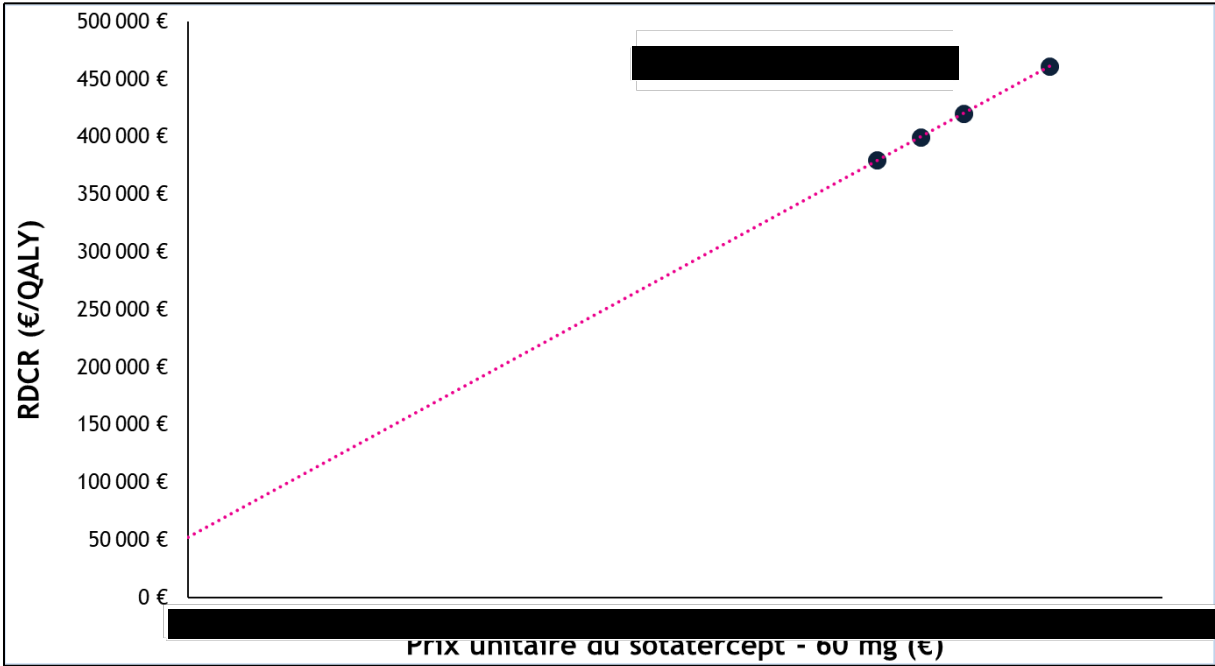
Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	ΔRDCR
Coût de suivi de la maladie	Issue d'une valorisation des ressources présentées dans les recommandations	Actes d'imagerie et biologie réalisés lors de l'hospitalisation de suivi	461 411 €	<0,1%

Incertitude associée au prix du produit

Tableau 61. Synthèse des résultats des analyses de sensibilité - Incertitude associée au prix de sotatercept
 Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	Δ RDCR (par rapport à l'analyse de référence)
Prix de sotatercept	Prix public	█%	420 603 €	-8,9%
		█%	400 179 €	-13,3%
		█%	379 754 €	-17,7%

Figure 13. Relation entre le prix de sotatercept et le RDCR
 Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025



4.10. Résultats des analyses exploratoires en sous-groupe

Tableau 62. Résultats de l'analyse coût-utilité dans l'analyse en sous-groupe bithérapie

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€/QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Construction de la frontière					
Bithérapie standard	214 988 €	4,78	-	-	-
Selexipag + bithérapie standard	325 184	5,00	110 196 €	0,21	512 763 €
Sotatercept + bithérapie standard	1 637 586€	8,41	1 312 402 €	3,41	384 475 €
Frontière d'efficience final					
Bithérapie standard	214 988 €	4,78	-	-	-
Selexipag + bithérapie standard	325 184 €	5,00	110 196 €	0,21	Dominé au sens large
Sotatercept + bithérapie standard	1 637 586€	8,41	1 422 598 €	3,63	392 073 €

Tableau 63. Résultats de l'analyse coût-utilité dans l'analyse en sous-groupe trithérapie

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Stratégies	Coût total (€)	QALY	Δ		RDCR (€/QALY)
			Coûts (€)	QALY	
Traitement standard trithérapie seul	427 828 €	4,82	-	-	-
Sotatercept + traitement standard trithérapie	2 129 708 €	8,45	1 701 880 €	3,63	468 721 €

Analyse complémentaire – modèle par niveau de risque

Tableau 64. Résultats de santé totaux et désagrégés dans l'analyse complémentaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Stratégie	Etats de santé	Traitement standard seul	Sotatercept + traitement standard
Année de vie	Risque faible	1,44	8,18
	Risque intermédiaire-faible	1,10	1,55
	Risque intermédiaire-élevé	0,77	0,54
	Risque élevé	0,99	0,26
	Post-transplantation	0,03	0,01
	Total	4,32	10,55
	Différence		6,22

Stratégie	Etats de santé	Traitement standard seul	Sotatercept + traitement standard
QALY	Risque faible	1,36	7,73
	Risque intermédiaire-faible	0,97	1,37
	Risque intermédiaire-élevé	0,61	0,43
	Risque élevé	0,74	0,20
	Post-transplantation	0,03	0,01
	Perte de QALY - HTAP hospitalisations	-0,07	-0,11
	Perte de QALY - Transplantation	0,00	0,00
	Perte de QALY - EI	0,00	0,00
	Total	3,64	9,63
	Différence		5,99

Tableau 65. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés dans l'analyse complémentaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Traitement standard seul	Sotatercept + traitement standard	Différence
Coût d'acquisition	206 091 €	2 079 048 €	1 872 956 €
Sotatercept	0 €	1 617 508 €	1 617 508 €
Risque faible	0 €	1 256 894 €	1 256 894 €
Risque intermédiaire-faible	0 €	237 620 €	237 620 €
Risque intermédiaire-élevé	0 €	82 324 €	82 324 €
Risque élevé	0 €	40 670 €	40 670 €
Traitements standards	206 091 €	461 539 €	255 448 €
Risque faible	63 887 €	254 192 €	290 305 €
Risque intermédiaire-faible	48 753 €	67 352 €	48 598 €
Risque intermédiaire-élevé	33 885 €	23 849 €	- 10 035 €
Risque élevé	59 567 €	16 147 €	-43 420 €
Coût d'administration	29 987 €	65 786 €	35 799 €
Coût de suivi	7 372 €	5 927 €	-1 445 €
Risque faible	0 €	0 €	0 €

	Traitement standard seul	Sotatercept + traitement standard	Différence
Risque intermédiaire-faible	2 687 €	3 786 €	1 100 €
Risque intermédiaire-élevé	2 015 €	1 418 €	- 597 €
Risque élevé	2 599 €	697 €	-1 902 €
Post transplantation	72€	26 €	-46 €
Coût des hospitalisations	4 717 €	7 454 €	2 736 €
Coût lié à la transplantation	254 €	152 €	-202 €
Coût de prise en charge des EI	0 €	25 €	25 €
Coût de fin de vie	9 340 €	7 411 €	-1 929 €
Total	257 862 €	2 165 802 €	1 907 940 €

5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Population d'analyse et population cible

Tableau 66. Données historiques de prévalence au 1er janvier issues de l'étude SIRIUS de 2016 à 2021 et données projetées de 2022 à 2025

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Années	Cas prévalents
2016	2 130
2017	2 371
2018	2 582
2019	2 809
2020	3 031
2021	3 259
2022	3 482
2023	3 707
2024	3 931
2025	4 155
2026	4 380

Tableau 67. Patients prévalents en année 1 en CF I avec détérioration de la CF

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Valeurs	Calculs
Patients en CF I en année 1	175	$4\,380 \times 4\%$
– Progressant en CF II ou CF III en année 2	61	$175 \times 35\%$
– Progressant en CF II ou CF III en année 3	40	$(175-61) \times 35\%$

Tableau 68. Patients incidents en année n en CF I avec détérioration de la CF

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Valeurs	Calculs
Patients en CF I en année n	12	$306 \times 4\%$
– Progressant en CF II ou CF III en année n+1	4	$12 \times 35\%$
– Progressant en CF II ou CF III en année n+2	3	$(12-4) \times 35\%$

Tableau 69. Synthèse de la population cible modélisée

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Paramètre	Année 1	Année 2	Année 3	Commentaire
Prévalence = 4 380 patients au 1er janvier 2026 (projection de SIRIUS)					
% CF II et III	94%	4 117			Cas prévalents CF II et III issus d'EXPOSURE (8)
% CF I progressant annuelle vers CF II OU III	4% de CF I (n=175)		61	40	Cas prévalents CF I issus d'EXPOSURE (8)
	35% de progression annuelle				Progression annuelle de CF I à CF II/III issue de Boucly et al. (28)
Incidence = 306 (4,5 / million d'hab) (estimation de SIRIUS)					
% CF II et III	90%		275	275	Cas incidents CF II et III issus d'EXPOSURE (8)
% CF I progressant annuelle vers CF II OU III	4% de CF I (n=12)		4	7 (3+4)	Cas incidents CF I issus d'EXPOSURE (8)
	35% de progression annuelle				Progression annuelle de CF I à CF II/III issue de Boucly et al. (28)

Scénarios comparés

Figure 14. Représentation graphique de la méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion de sotatercept en France dans l'indication d'intérêt

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

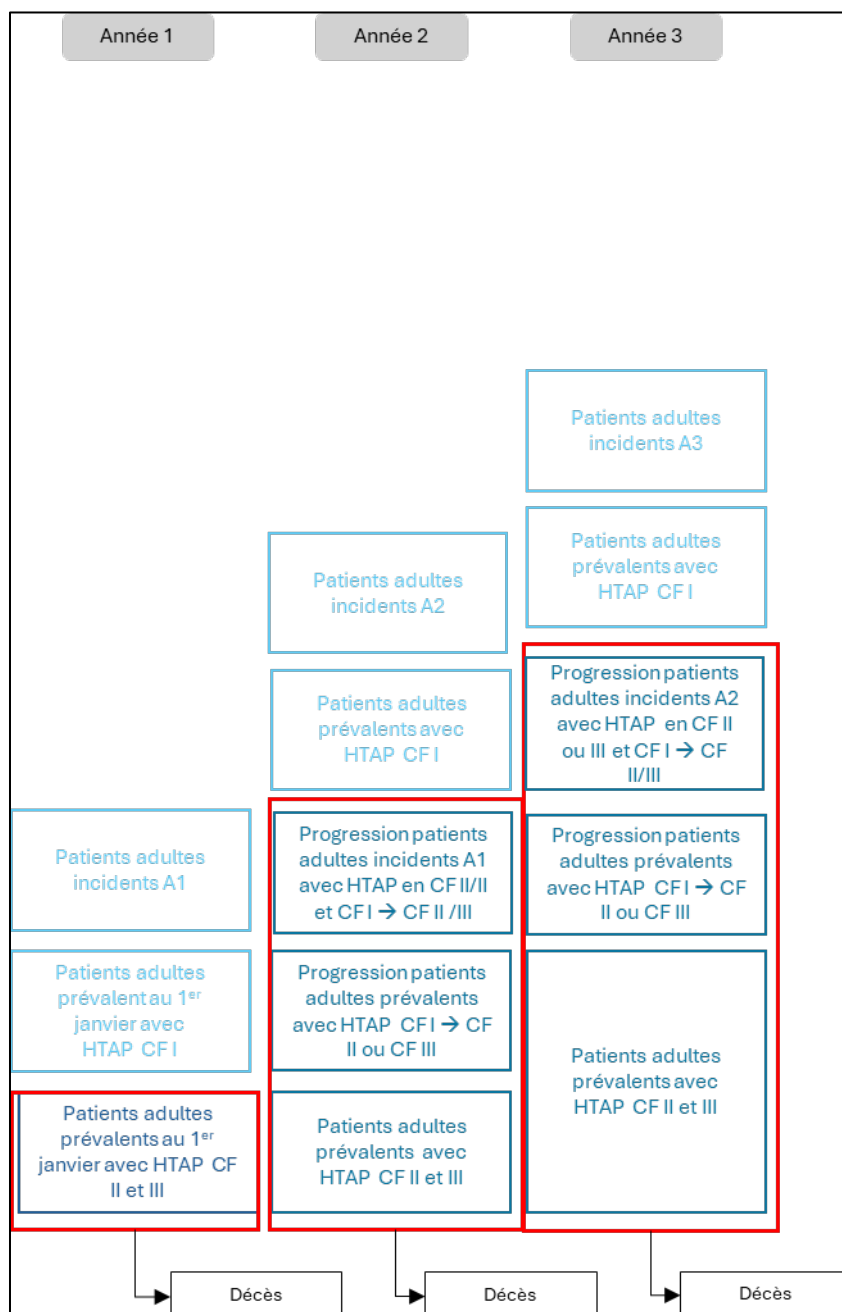
	Scénario « SANS »	Scénario « AVEC »
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, en classe fonctionnelle II ou III, recevant un traitement standard en bithérapie ou en trithérapie	
Options thérapeutiques incluses	Traitement standard (bithérapie ou trithérapie)	- Sotatercept + traitement standard (bithérapie ou trithérapie) - Traitement standard
Parts de marché considérées	100% pour le traitement standard (répartition des régimes observées selon la pratique courante)	Hypothèses relatives à l'introduction de la nouvelle stratégie
Postes de coûts inclus	- Acquisition des traitements - Administration des traitements - Transport - Hospitalisations - Transplantation - Prise en charge des EI, - Suivi - Fin de vie	- Acquisition des traitements - Administration des traitements - Transport - Hospitalisations - Transplantations - Prise en charge des EI, - Suivi - Fin de vie
Différentiel de coût : Impact budgétaire lié à l'arrivée du sotatercept dans le traitement d'HTAP chez les patients adultes, en classe fonctionnelle OMS II ou III, en association à un traitement standard de l'HTAP en bithérapie ou en trithérapie.		

5.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 15. Schéma de l'approche multi-cohortes ouvertes*

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025



*Les encadrés rouges indiquent la population intégrée au modèle chaque année.

Parts de marché

Tableau 70. Parts de marché – scénario SANS sotatercept

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Comparateurs	Année 1	Année 2	Année 3
Traitement standard	100%	100%	100%

Tableau 71. Parts de marché – scénario AVEC sotatercept

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Comparateurs	Année 1	Année 2	Année 3
Population lors de la 1ère année d'éligibilité			
Sotatercept + traitement standard	■ %	■ %	■ %
Traitement standard	■ %	■ %	■ %
Population rattrapable par sotatercept sur les patients prévalents liés à la courbe d'apprentissage*			
Sotatercept + traitement standard	-	■ %	-
Traitement standard	-	-	-

*Population prévalente et éligible au sotatercept en année 1 mais non traitée en année 1. Une partie de cette population est alors rattrapée dès la seconde année de la modélisation.

Données d'efficacité intégrées dans le modèle

Tableau 72. Traces de Markov intégrées dans l'AIB

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Traitement standard seul						Sotatercept + traitement standard					
	CF I	CF II	CF III	CF IV	Post-trans-plantation	Décès	CF I	CF II	CF III	CF IV	Post-trans-plantation	Décès
0	0%	49%	51%	0%	0%	0%	0%	49%	51%	0%	0%	0%
1	2%	49%	41%	4%	0,04%	4%	5%	58%	32%	1%	0,04%	4%
2	5%	46%	26%	10%	0,11%	13%	14%	63%	10%	3%	0,07%	10%
3	6%	41%	20%	13%	0,17%	31%	20%	55%	6%	3%	0,08%	16%

Tableau 73. Données d'incidence d'EI modélisées

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

EI	Nombre d'évènements observés dans STELLAR	Incidence modélisée (incluant la récurrence)
Epistaxis	5	3,1%
Télangiectasie	2	1,2%
Thrombocytopénie sévère	1	0,6%
Hémoptysie sévère	1	0,6%
Chute sévère	1	0,0%
Diplopie sévère	1	0,0%
Sarcoïdose sévère	1	0,0%

Composition du traitement standard

Tableau 74. Modification de la distribution de traitement pour les patients en CF IV quel que soit le traitement reçu (sotatercept + traitement standard ou traitement standard) – étude en pratique courante

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Classes	Molécules	Composition du traitement standard à l'inclusion dans le modèle	Composition du traitement standard pour les patients en CF IV modélisé
ARE	Bosentan	56,0%	60,9%
	Ambrisentan	29,7%	30,6%
iPDE5	Sildenafil citrate	36,4%	37,7%
	Tadalafil	47,1%	54,4%
GCs	Riociguat	18,1%	22,1%
PGI2	Epoprostenol	17,2%	38,9%
	Treprostinil	4,6%	10,2%
	Iloprost	5,9%	9,1%
IP	Selexipag	16,2%	36,4%

Tableau 75. Modification de la composition du traitement standard pour les patients en CF I ou CF II pour les patients sous sotatercept + traitement standard

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Classes	Molécules	Composition du traitement standard à l'inclusion dans le modèle	Variation de traitement pour les CF I / II traités par sotatercept	Composition du traitement standard pour les patients en CF I et II traités par sotatercept
ARE	Bosentan	56,0%	0,0%	57,1%
	Ambrisentan	29,7%	0,0%	25,0%
iPDE5	Sildenafil citrate	36,4%	0,0%	35,4%
	Tadalafil	47,1%	0,0%	45,3%
GCs	Riociguat	18,1%	0,0%	21,2%
PGI2	Epoprostenol	17,2%	-3,1%	16,7%
	Treprostinil	4,6%	-3,1%	4,5%
	Iloprost	5,9%	-3,1%	5,7%
IP	Selexipag	16,2%	-3,1%	15,7%

Synthèse des choix méthodologiques

Tableau 76. Tableau de synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Choix	Argumentaires / hypothèses	Référence
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide méthodologique de la HAS	Guide méthodologique AIB (29)
Horizon temporel	3 ans	Conforme au guide méthodologique de la HAS	Guide méthodologique AIB (29)
Actualisation	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels	Guide méthodologique AIB (29)
Populations d'intérêt	Méthode et hypothèses permettant l'estimation de la population rejointe à partir de la population cible	Données épidémiologiques disponibles	Etude menée sur le SNDS, SIRIUS (30) Littérature : - %CFII/III : EXPOSURE (8), - Progression CF I vers CF II ou III : Boucly et al. 2022(28))
Scénarios à comparer	- Un scénario « sans » : n'intégrant pas le sotatercept dans l'indication, les patients sont donc sous traitement standard seul	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide méthodologique AIB (29)

	-Un scénario « avec » : intégrant le sotatercept dans l'indication évaluée		
Coûts	-coûts d'acquisition des traitements -coûts d'administration des traitements -coûts liés aux transports - coûts de prise en charge des EI -coûts de suivi -coûts de la transplantation -coûts relatifs aux hospitalisations d'aggravation -coûts de fin de vie	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide méthodologique AIB (29)
Présentation des résultats	-Sous forme d'impact budgétaire non actualisé, en unité monétaire -Présentation détaillée des coûts par scénario et par traitement	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide méthodologique AIB (29)
Analyses de sensibilité	Analyse de sensibilité sur la variabilité des paramètres, et sur les choix de modélisation, les hypothèses de parts de marché et de prix du sotatercept	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide méthodologique AIB (29)

Mesure et valorisation des coûts

Tableau 77. Prix du sotatercept

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Conditionnement	Prix HT	Prix TTC (ville)
Sotatercept	1 flacon 45 mg	██████	██████ €
	1 flacon 60 mg	██████	██████ €
	2 flacons 45 mg	██████	██████
	2 flacons 60 mg	██████	██████ €

Tableau 78. Posologies, doses, et coût d'acquisition du sotatercept

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Année	Posologie	Consommation annuelle	Coût d'acquisition annuel§
1	1 x 0,3 mg/kg puis 0,7 mg/kg toutes les 3 semaines	1 flacon de 45 mg 16 flacons de 60 mg	██████ €
Années suivantes	0,7 mg/kg toutes les 3 semaines	17 flacons de 60 mg	██████ €

§ Incluant l'honoraire de dispensation de 1,53 € ;

Tableau 79. Coûts unitaires des traitements standards

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Produit	Coût unitaire (PPTC)	Conditionnement	Liste d'inscription et frais additionnelle
TRACLEER (bosentan) [ARE]	3,48 €	1 comprimé de 62,5 mg ou 1 comprimé de 125 mg	Liste de rétrocession 22€ par délivrance
VOLIBRIS (ambrisentan) [ARE]	9,14 €	1 comprimé de 2,5 mg ou 1 comprimé de 5 mg ou 1 comprimé de 10 mg	Liste de rétrocession 22€ par délivrance
REVATIO (sildenafil citrate) [iPDE-5]	1,32 €	1 comprimé de 20 mg	Liste de rétrocession 22€ par délivrance
ADCIRCA (tadalafil) [iPDE-5]	4,87 €	1 comprimé de 20 mg	Liste de rétrocession 22€ par délivrance
ADEMPAS (riociguat) [sGC]	26,32 €	1 comprimé de 0,5 mg 1 comprimé de 1 mg 1 comprimé de 1,5 mg 1 comprimé de 2mg 1 comprimé de 2,5 mg	Liste de rétrocession 22€ par délivrance
FLOLAN (epoprostenol) [analogue PGI2]	37,85 €	1 flacon de 1,5 mg	Liste de rétrocession 22€ par délivrance
REMODULIN (treprostinil) [analogue PGI2]	4 741,69 €	1 flacon de 20 mL – 5mg/mL	Liste de rétrocession 22€ par délivrance
VENTAVIS (iloprost) [analogue PGI2]	14,23€	1 boîte de 1 ampoule de 1 ml, solution pour inhalation par nébuliseur	Liste de rétrocession 22€ par délivrance
UPTRA VI (selexipag) [IP]	35,99 €	1 comprimé de 1600 mcg	Liste de rétrocession 22€ par délivrance

Tableau 80. Coûts d'acquisition des traitements

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025s

	Posologie RCP	Coût d'acquisition annuel*
TRACLEER (bosentan) [ARE]	Posologie d'entretien de 125 mg deux fois par jour	2 829,12 €
VOLIBRIS (ambrisentan) [ARE]	10 mg par jour	3 625,37 €
REVATIO (sildenafil citrate) [PDE-5]	20 mg trois fois par jour	1 733,37 €
ADCIRCA (tadalafil) [PDE-5]	40 mg en une prise quotidienne	3 844,52 €
ADEMPAS (riociguat) [sGC]	Dose maximale de 2.5 mg trois fois par jour	29 127,12 €
FLOLAN (epoprostenol) [analogue PGI2]	Infusion continue jusqu'à 60 ng/kg/min	57 677,15 €

	En pratique réelle, la dose peut varier entre 40 et 60 ng/kg/min (utilisation d'une dose moyenne de 50 ng/kg/min) Sur la base du poids des patients de STELLAR, la dose quotidienne est alors estimé à 5,20 mg (0,00005 x 72,3 x 60 minutes x 24 heures)	
REMODULIN (treprostinil) [analogue PGI2]	30 ng/kg/min	54 380,52 €
VENTAVIS (iloprost) [analogue PGI2]	5 mcg par inhalation, 6 à 9 fois par jour	21 077,01 €
UPTRAVI (selexipag) [agoniste PGI2]	1 600 mcg deux fois par jour (matin et soir)	26 577,68 €

*Incluant la marge de rétrocession

Tableau 81. Coûts unitaires d'administration

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025s

	Coût unitaire
Auto-administration	0 €
Administration par IDE	7,25 €

Tableau 82. Coût par cycle d'administration

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	1 ^{re} administration	Coût	Administration suivantes	Nombre d'administration par an	Coût annuel
Auto-administration	0%	7,25 €	50%	17,39 (1 fois toutes les 3 semaines)	63,05 €
Administration par IDE	100%		50%		

Tableau 83. Coûts d'administration des analogues de la prostacycline par voie intraveineuse ou sous-cutanée

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Libellé	Descriptif	Tarif 2024	Coût par semaine	Coût annuel
PERFADOM 8 – forfait de suivi hebdomadaire pour diffuseur	Forfait hebdomadaire de suivi de la perfusion à domicile par diffuseur.	45,79€	261,91€	13 066,09 €
PERFADOM 37 – forfait hebdomadaire consommable pour diffuseur	Forfait hebdomadaire de consommables et d'accessoires de la perfusion à domicile par diffuseur, pour la prescription d'une perfusion par jour ou 7 perfusions pour 7 jours.	216,12€		

Tableau 84. Coûts d'administration de l'iloprost par voie inhalée

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Code LPP	Libellé	Descriptif	Tarif 2024
1164100	Achat nébuliseur et masque, drive devilbiss, air force evo	Achat, nébuliseur et masque. Le kit nébuliseur EVO est composé : - 1 nébuliseur EVO ; 1 tuyau de connexion au compresseur ; 1 interface (embout buccal, masque adulte ou masque pédiatrique)	12,93€

Tableau 85. Coûts de transport

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Nombre de trajets remboursés en 2017	Taux d'évolution du volume de trajets remboursés entre 2017 et 2021	Nombre de trajets remboursés en 2021	Montant total des dépenses de transports sanitaires en 2021	Dépense moyenne par trajet en 2021	Dépense moyenne par trajet rapporté à 2024	Dépense moyenne pour un aller-retour en 2024
87 000 000	+5.6 %	91 874 333	5 421 000 000 €	59,00 €	64,16 €	128,31 €

Tableau 86. Coût d'une transplantation pulmonaire inclus dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

GHM	Libellé	Répartition	Tarif €2024	Tarif pondéré €2024	Tarif pondéré avec transport €2024
27C041	Transplantations pulmonaires, niveau 1	0,9%	25 999,54€	83 577,15€	83 705,46 €
27C042	Transplantations pulmonaires, niveau 2	3,80%	49 457,61€		
27C043	Transplantations pulmonaires, niveau 3	11,10%	60 608,20€		
27C044	Transplantations pulmonaires, niveau 4	84,20%	88 760,40€		

Tableau 87. Fréquences de consommations des ressources de suivi pour les patients

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Classe fonctionnelle I	Classe fonctionnelle II	Classe fonctionnelle III	Classe fonctionnelle IV
Examen clinique	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois
Electrocardiogramme (ECG)	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois
Echographie cardiaque transthoracique (ETT)	-	-	1 fois par an	1 fois par an
Cathétérisme cardiaque droit	-	-	1 fois par an	1 fois par an

Bilan biologique	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois	1 fois tous les 6 mois
-------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

Tableau 88. Coût de l'examen clinique inclus dans le modèle

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

GHM	Répartition	Effectif public	Effectif privé	Tarif GHS public €2024	Tarif GHS privé €2024	Tarif pondéré public-privé €2024	Tarif unitaire incluant les transports €2024
05M20Z	61,70%	55 750	15 972	889,59€	838,19€	1 037,99€	1 166,31€
05K10J	33,53%	61 344	66 902	1 736,32€	1 066,15€		
05M17T	4,77%	40 783	6 215	695,64€	383,69€		

Tableau 89. Coûts unitaires pour l'imagerie médicale

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Type d'examen	Code CCAM	Dénomination	Tarif CCAM (€2024)
Electrocardiogramme (ECG)	DEQP003	Electrocardiographie sur au moins 12 dérivations	14,26€
Echographie cardiaque transthoracique (ETT)	DZQM006	Echographie-doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	96,49€
Cathétérisme cardiaque droit	EQQF006	Mesure et enregistrement des pressions du cœur droit et de l'artère pulmonaire, sans injection de produit de contraste, par voie veineuse transcutanée	96,00€

Tableau 90. Examens biologiques prescrits pour le suivi des patients

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Code	Désignation	Cotation	Coût unitaire (€2024)
1104	Hémogramme y compris plaquette (nfs, nfp)	22B	5,94€
1608	Potassium (sang)	5B	1,35€
0592	Créatinine (sang)	6B	1,62€
0522	Transaminases (ALAT et ASAT, TGP et TGO)	9B	2,43€
1601	Bilirubine (sang)	6B	1,62€
0127	INR : temps de quick	20B	5,40€
1821	Peptides natriuretiques (ANP, BNP, NT-proBNP)	56B	15,12€

Tableau 91. Synthèse des coûts de suivi par an

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	CF I	CF II	CF III	CF IV	Coûts unitaires (€2024)
Consultations					
Examen clinique	2	2	2	2	1 166,31€
Actes techniques					
Electrocardiogramme	2	2	2	2	14,26€
Echographie cardiaque transthoracique	0	0	1	1	96,49€
Cathétérisme cardiaque droit	0	0	1	1	96,00€
Actes de biologie					
Bilan biologique	2	2	2	2	39,42€
Coût par an (€2024)	2 439,98 €	2 439,98 €	2 632,47 €	2 632,47 €	-

Tableau 92. Définitions de la typologie d'hospitalisation dans Bergot et al. 2019

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Hospitalisations d'inclusion	1ère hospitalisation pour HTAP documentée Ou seconde hospitalisation si le même jour ou un jour après la 1ère hospitalisation
Hospitalisations de suivi	Hospitalisation ayant eu lieu entre 2 à 4 mois ou 11 à 12 mois après l'hospitalisation d'inclusion et avec une durée de séjour < 3 jours Toute hospitalisation avec une durée de séjour < 5 jours et : – Explorations en tant que diagnostic principal – Ou Cathétérisme cardiaque droit – En excluant les hospitalisations pour anémie, arrêt cardiaque, dyspnée, fibrillation atriale ou insuffisance respiratoire
Hospitalisations d'aggravation	Toute autre hospitalisation pour HTAP

Tableau 93. Coût d'une hospitalisation pour aggravation de l'HTAP

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Séjours	Moyenne ± SD (€2017)	Médiane [range] (€2017)
Tous les séjours (n = 1 271)	2 864€ ± 5 981	1 550€ [826 – 3 269]
Incidents (n = 415)	2 482€ ± 2 517	1 550€ [1 281 – 3 382]
Suivi (n = 604)	1 282€ ± 723	1 281€ [787 – 1 550]
Aggravation (n = 252)	7 085€ ± 11 974	4 161€ [3 269 – 6 510]

Tableau 94. Coûts de prise en charge des EI sévères

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

EI sévères	Code CIM-10	Tarif par EI (€2024)	Tarif par EI + transport aller-retour (€2024)
Thrombocytopénie	D696	1 959,27 €	2 087,58 €
Hémoptysies	R042	1 162,50 €	1 290,81 €

Tableau 95. Coûts de prise en charge des EI modérés

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

EI	Tarif par EI (€2023)	Description
Epistaxis	91,00 €	1 ORL + 1 cautérisation
Télangiectasie	150,00 €	Hypothèse sur la base des interventions réalisées en cliniques privées et non remboursées

5.3. Exploration de l'incertitude

Tableau 96. Paramètres testés dans l'ASD et variations

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètre	Valeur du paramètre en AR	Source de la variation du paramètre	Valeur min	Valeur max
Proportion de patients en CF II ou III	94%	± IC95%	91,3%	94,9%
Probabilité de progression de CF I à CF II ou III	34,9%	±20%	27,9%	41,9%
Risque relatif d'amélioration de la CF pour sotatercept	2,02	IC95% (STELLAR)	1,62	2,42
Risque relatif de détérioration de la CF pour sotatercept	0,34	IC95% (STELLAR)	0,27	0,41
Probabilité de transplantation CF III (6 mois)	0,0008	IC95% (COMPERA)	0,0003	0,0020
Probabilité de transplantation CF IV (6 mois)	0,0020	IC95% (COMPERA)	0,0000	0,0111
Hazard ratio mortalité pour sotatercept	0,25	IC95% (STELLAR)	0,05	1,19
Hazard ratio hospitalisations pour sotatercept	0,08	IC95% (STELLAR)	0,01	0,62
Coût d'une hospitalisation pour aggravation	5 478,39	±20%	4 382,71	6 574,07
Coût d'une transplantation pulmonaire	83 705,46	±20%	66 964,37	100 446,55
Coût de fin de vie	10 527,61	±20%	8422,09	12633,13
Coût de suivi CF I	2 439,98	±20%	1 951,98	2 927,97
Coût de suivi CF II	2 439,98	±20%	1 951,98	2 927,97

Paramètre	Valeur du paramètre en AR	Source de la variation du paramètre	Valeur min	Valeur max
Coût de suivi CF III	2 632,47	±20%	2 105,97	3 158,96
Coût de suivi CF IV	2 632,47	±20%	2 105,97	3 158,96
Coût de suivi post-transplantation	2 632,47	±20%	2 105,97	3 158,96

CF : Classe fonctionnelle : IC : Intervalle de Confiance

Tableau 97. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Justification
Nombre de cas atteints d'HTAP	Données sources de prévalence de SIRIUS entre 2016 et 2021 Au 1e janvier 2026, 4 380 patients (toutes CF)	Donnée de l'avis d'UPTRAVI (2011) projetée en 2026 d'après l'augmentation de la population générale en France Au 1e janvier 2026, 3 348 patients (toutes CF) Estimation d'après l'étude de Jambon-Barbara (2021) projetée en 2026 d'après l'augmentation de la population générale en France Au 1e janvier 2026, 4 968 patients (toutes CF)	L'étude SIRIUS menée sur le SNDS identifie les patients par algorithmie sur les hospitalisations et la délivrance de traitements. Les avis CT rapportent des données issues du registre de l'HTAP, mais peu d'informations sont disponibles
Parts de marché	Pic à ■ % chez les patients en bithérapie et à ■ % chez les patients en trithérapie D'après les données de pratique courante française, la part de marché maximale est alors de ■ % atteinte en année 2 - Année 1 : ■ % - Années 2 et 3 : ■ % - Année 2 pour les patients rattrapables : ■ %	Pic à ■ % pour bithérapie et ■ % pour trithérapie Année 1 : ■ % Années 2 et 3 : ■ % Année 2 pour les patients rattrapables : ■ % Pic à ■ % pour bithérapie et ■ % pour trithérapie Année 1 : ■ % Années 2 et 3 : ■ % Année 2 pour les patients rattrapables : ■ % Pic atteint dès l'année 1 (■ %) Pic à ■ % pour bithérapie et ■ % pour trithérapie Année 1 : ■ %	Estimer l'impact des hypothèses de parts de marché sur les résultats

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Justification
		Année 2 et 3 : ■■■ % Année 2 pour les patients rattrapables : ■■■ % Pic atteint en année 3 Année 1 : ■■■ % Année 2 : ■■■ % Année 3 : ■■■ % Année 2 pour les patients rattrapables : ■■■ % Année 3 pour les patients rattrapables : ■■■ %	
Méthode de modélisation de l'efficacité	Données individuelles observées dans STELLAR pour les patients sous traitement standard RR appliqué sur ces données pour estimer l'effet pour les patients sous sotatercept + traitement standard	Données individuelles observées dans STELLAR pour les patients sous traitement standard et pour les patients sous sotatercept + traitement standard	Estimer l'impact de la méthode de modélisation de l'efficacité sur les CF sur les résultats
Modification du traitement standard	Modification du traitement standard des patients sous sotatercept en CF I ou II avec une décroissance de 3,1% des taux de PCA	Modification du traitement standard des patients sous sotatercept en CF I ou II avec une décroissance de 20,0% des taux de PCA	Estimer l'impact de la modification de traitement et notamment l'arrêt des PCA suite au traitement par sotatercept
Administration du sotatercept	1ère administration par un IDE Puis 50%/50% entre auto-administration et administration par IDE	1ère administration par un IDE Puis 30%/70% entre auto-administration et administration par IDE	Estimer l'impact du coût d'administration sur les résultats
Effet du sotatercept sur la mortalité	Absence d'application d'un HR du	Application d'un HR du sotatercept sur la mortalité issu de STELLAR HR = 0,25	Estimer l'impact de l'effet du sotatercept sur la

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Justification
	sotatercept sur la mortalité	Application d'un HR du sotatercept sur la mortalité issu de SOTERIA HR = 0,17	mortalité sur les résultats
Transplantation	Modélisation de la transplantation en termes d'évènements et de coût (transplantation et suivi post-transplantation)	Absence de modélisation de la transplantation	Estimer l'impact de la transplantation sur les résultats
Valorisation des actes techniques	Valorisation des actes techniques en sus de l'hospitalisation de suivi	Inclusion des actes techniques dans l'hospitalisation de suivi Coût de suivi identique entre les CF Coût de suivi : 2 439,98 €	Estimer l'impact de la valorisation des actes techniques en sus de l'hospitalisation de suivi sur les résultats
Perte effet de traitement	Modélisation d'une perte d'effet de traitement progressif à partir de l'année 3	Absence de modélisation de perte d'effet de traitement Modélisation d'une perte d'effet de traitement brutale à partir de l'année 3	Estimer l'impact de la modélisation de perte d'effet de traitement
Arrêt de traitement	Absence de prise en compte d'arrêt de traitement	Modélisation d'arrêt de traitement pour 3,7% des patients du bras sotatercept + traitement standard	Estimer l'impact de l'absence de modélisation d'arrêt de traitement
Prix du sotatercept	■ € (45 mg – 1) ■ € (60 mg – 1) ■ € (45 mg x 2) ■ € (60 mg x 2)	Réduction de ■ % Réduction de ■ % Réduction de ■ %	Estimer l'impact du prix de sotatercept sur les résultats

5.4. Présentation des résultats

Figure 16. Évolution de l'impact budgétaire annuel au cours du temps sur l'horizon temporel considéré

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

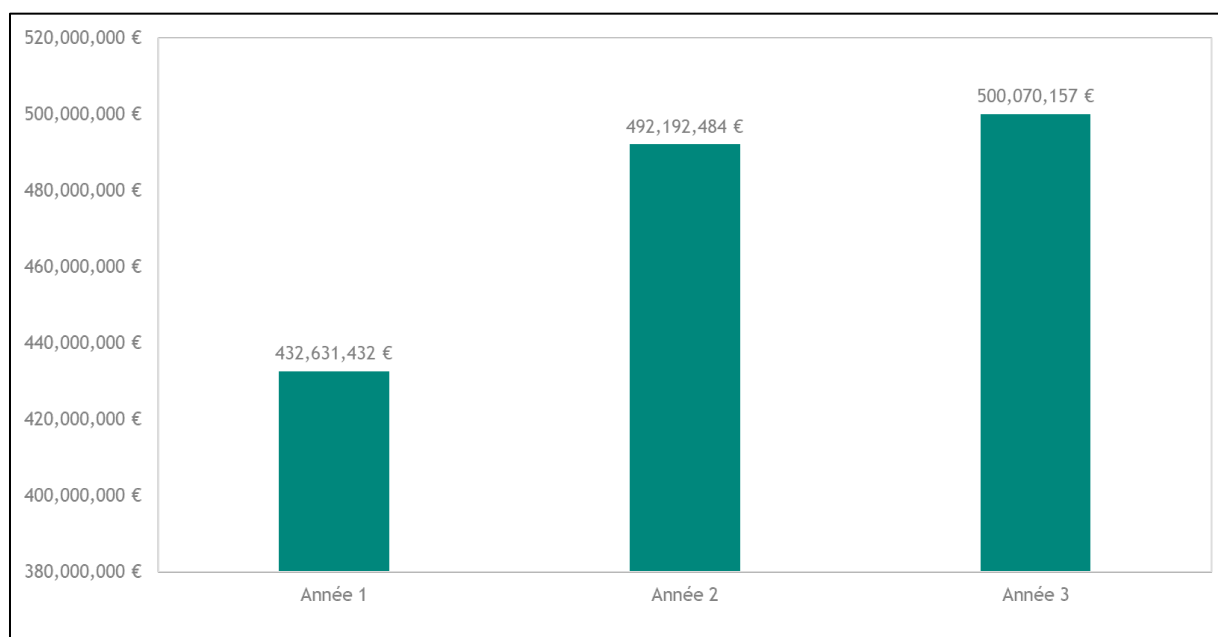


Figure 17. Diagramme en tornade de l'impact budgétaire cumulé à 3 ans – résultats des ASD sur la variabilité des paramètres

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

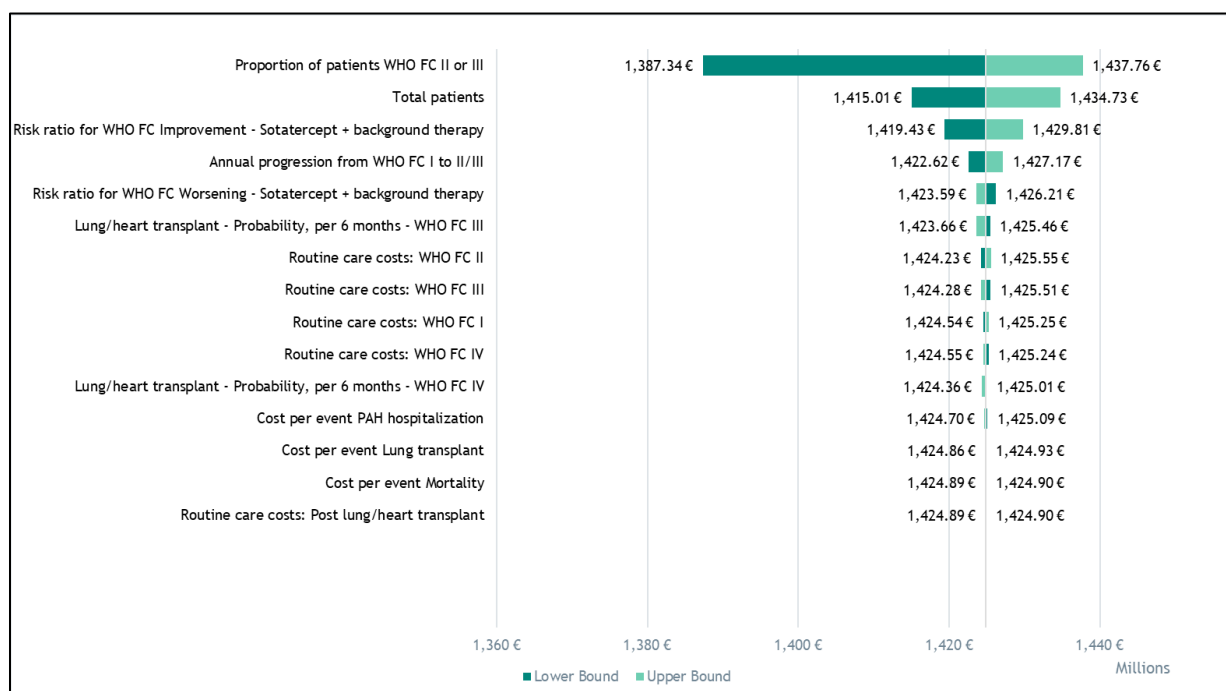


Tableau 98. Résultats des analyses de sensibilité déterministes

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

Paramètre	IB avec valeur min (€)	% variation / à l'AR	IB avec valeur max (€)	% variation / à l'AR
Proportion de patients prévalents en CF II ou III	1 387 355 756	-2,6%	1 437 758 228	0,9%
Projection du nombre de patients au 1er janvier 2026	1 415 012 849	-0,7%	1 434 731 958	0,7%
RR de l'amélioration de la CF – Sotatercept	1 419 425 519	-0,4%	1 429 805 871	0,3%
Progression annuelle de CF I vers CF II ou III	1 422 620 845	-0,2%	1 427 167 300	0,2%
RR de la détérioration de la CF – Sotatercept	1 426 212 333	0,1%	1 423 591 741	-0,01%
Probabilité de transplantation pour les patients en CF III	1 425 459 634	< 0,1%	1 423 661 517	-0,1%
Coût de suivi CF II	1 424 234 729	-0,1%	1 425 553 416	< 0,1%
Coût de suivi CF III	1 425 510 408	< 0,1%	1 424 277 737	< 0,1%
Coût de suivi CF I	1 424 540 407	< 0,1%	1 425 247 638	< 0,1%
Coût de suivi CF IV	1 425 239 618	< 0,1%	1 424 548 527	< 0,1%
Probabilité de transplantation pour les patients en CF IV	1 425 009 442	< 0,1%	1 424 363 737	< 0,1%
Coût unitaire pour l'hospitalisation pour aggravation	1 424 088 727	< 0,1%	1 424 699 418	< 0,1%
Coût unitaire pour transplantation	1 424 931 604	< 0,1%	1 424 856 541	< 0,1%
Coût unitaire de fin de vie	1 424 898 793	< 0,1%	1 424 889 352	< 0,1%
Coût de suivi post-transplantation	1 424 896 386	< 0,1%	1 424 891 763	< 0,1%

Tableau 99. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix du sotatercept

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	1 424 894 073 €	-
██████ € (45 mg – 1)		
██████ € (60 mg – 1)		
██████ € (45 mg x 2)		
██████ € (60 mg x 2)		
Diminution de █████ % du prix unitaire	1 280 950 638 €	██████ %
Diminution de █████ % du prix unitaire	1 208 978 920 €	██████ %
Diminution de █████ % du prix unitaire	1 137 007 203 €	██████ %

Tableau 100. Résultats des analyses de sensibilité sur la population cible

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Données projetées	Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	2026 : 4 380 patients	1 424 894 073 €	-
Nombre de patients projetés d'après SIRIUS	Proportion de CF II/CF III : 94%		
Nombre de patients projetés d'après l'avis CT Uptravi	2026 : 3 348 patients	1 112 012 702 €	-22,0%
	Proportion de CF II/CF III : 94%		
Nombre de patients projetés d'après l'étude Jambon-Barbara	2026 : 4 968 patients	1 603 305 263 €	12,5%
	Proportion de CF II/CF III : 94%		

Tableau 101. Effectif des populations des analyses de sensibilité sur les parts de marché du sotatercept

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Année 1	Année 2	Année 3
	4 117	4 458	4 780
Analyse de référence : Pic en année 2 (■% bithérapie / ■% trithérapie)			
Population cible (avec considération de la mortalité)	3 957	3 992	4 022
Traitement standard seul	■	■	■
Sotatercept en ajout au traitement standard	■	■	■
Scénario 1 : Pic en année 2 (■% bithérapie / ■% trithérapie)			
Population cible (avec considération de la mortalité)	3 955	3 984	4 002
Traitement standard seul	■	■	■
Sotatercept en ajout au traitement standard	■	■	■
Scénario 2 : Pic en année 2 (■% bithérapie / ■% trithérapie)			
Population cible (avec considération de la mortalité)	3 958	3 999	4 038
Traitement standard seul	■	■	■
Sotatercept en ajout au traitement standard	■	■	■
Scénario 3 : Pic en année 1 (■% bithérapie / ■% trithérapie)			
Population cible (avec considération de la mortalité)	3 958	3 998	4 031
Traitement standard seul	■	■	■
Sotatercept en ajout au traitement standard	■	■	■
Scénario 4 : Pic en année 2 (■% bithérapie / ■% trithérapie)			
Population cible (avec considération de la mortalité)	3 955	3 979	3 991
Traitement standard seul	■	■	■

	Année 1	Année 2	Année 3
Sotatercept en ajout au traitement standard	■	■	■
Scénario 5 : Pic en année 3 ■ % bithérapie / ■ % trithérapie)			
Population cible (avec considération de la mortalité)	3 956	3 985	4 006
Traitement standard seul	■	■	■
Sotatercept en ajout au traitement standard	■	■	■

Tableau 102. Résultats des analyses de sensibilité sur les parts de marché du sotatercept

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

	Données de parts de marché	Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence Pic en année 2 à ■ % chez les patients en bithérapie et à 90% chez les patients en trithérapie	Année 1 : ■ % Années 2 à 3 : ■ % Année 2 pour les patients rattrapables : ■ %	1 424 894 073 €	-
Pic en année 2 à ■ % chez les patients en bithérapie et à ■ % chez les patients en trithérapie	Année 1 : ■ % Années 2 à 3 : ■ % Année 2 pour les patients rattrapables : ■ %	1 248 533 529 €	-12,4%
Pic en année 2 à ■ % chez les patients en bithérapie et à ■ % chez les patients en trithérapie	Année 1 : ■ % Années 2 à 3 : ■ % Année 2 pour les patients rattrapables : ■ %	1 568 034 315 €	10,0%
Pic en année 1 à ■ % chez les patients en bithérapie et à ■ % chez les patients en trithérapie	Année 1 à 3 : ■ %	1 470 518 140 €	3,2%
Pic en année 2 à ■ % chez les patients en bithérapie et à ■ % chez les patients en trithérapie	Année 1 : ■ % Année 2 à 3 : ■ % Année 2 pour patients rattrapables : ■ %	1 160 118 418 €	-18,6%
Pic en année 3 à ■ % chez les patients en bithérapie et à ■ % chez les patients en trithérapie	Année 1 : ■ % Année 2 : ■ % Année 3 : ■ %	1 327 522 747 €	-6,8%

Tableau 103. Résultats de l'analyse de sensibilité sur la méthode de modélisation de l'efficacité du sotatercept sur l'amélioration et sur la détérioration des CF

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

		Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	Données individuelles observées dans STELLAR pour les patients sous traitement standard RR appliqué sur ces données pour estimer l'effet pour les patients sous sotatercept + traitement standard	4 242 894 073 €	-
Données individuelles observées dans STELLAR pour les patients sous traitement standard et pour les patients sous sotatercept + traitement standard		1 423 606 616 €	-0,1%

Tableau 104. Résultats des analyses de sensibilité sur la composition du traitement standard

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

		Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	Composition du traitement standard d'après l'étude de pratique courante	1 424 894 073 €	-
Analyse de sensibilité sur la composition du traitement standard	Composition du traitement standard d'après STELLAR	1 433 705 205 €	0,6%

Tableau 105. Résultats des analyses de sensibilité sur les modifications de traitement standard

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

		Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	Diminution des PCA de 3,1% pour les patients en CF I ou II	1 424 894 073 €	-
Analyse de sensibilité en considérant les diminutions de doses de PGI2	Diminution des PCA de 20% pour les patients en CF I ou II	1 399 116 135 €	-1,8%

Tableau 106. Résultat de l'analyse de sensibilité sur le coût d'administration du sotatercept

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

		Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	50% auto-administration et 50% administration par IDE	1 424 894 073 €	-
Analyse de sensibilité sur l'administration du sotatercept	30% auto-administration et 70% administration par IDE	1 425 126 847 €	0,02%

Tableau 107. Résultat de l'analyse de sensibilité sur l'effet du sotatercept sur la mortalité

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

		Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	Absence d'application de HR de l'effet du sotatercept sur la mortalité	1 424 894 073 €	-
Analyse de sensibilité l'effet du sotatercept sur la mortalité issue de STELLAR	Application d'un HR de l'effet du sotatercept sur la mortalité issue de STELLAR : HR = 0,25	1 564 086 830 €	9,8%
Analyse de sensibilité l'effet du sotatercept sur la mortalité issue de SOTERIA	Application d'un HR de l'effet du sotatercept sur la mortalité issue de SOTERIA : HR = 0,17	1 580 076 175 €	10,9%

Tableau 108. Résultat de l'analyse de sensibilité sur la modélisation de la transplantation

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

		Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	Modélisation de la transplantation	1 424 894 073 €	-
Analyse de sensibilité absence de modélisation de la transplantation		1 425 886 901 €	0,07%

Tableau 109. Résultat de l'analyse de sensibilité sur la valorisation des actes techniques

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

		Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	Valorisation des actes techniques en sus de l'hospitalisation de suivi	1 424 894 073 €	-
Analyse de sensibilité Absence de valorisation des actes techniques	Inclusion des actes techniques dans l'hospitalisation de suivi	1 425 264 588 €	0.03%

Tableau 110. Résultat de l'analyse de sensibilité sur la perte d'effet de traitement

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

		Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	Modélisation d'une perte d'effet de traitement progressive à partir de l'année 3	1 424 894 073 €	-
Analyse de sensibilité Absence de perte d'effet de traitement	Absence de modélisation d'une perte d'effet de traitement	1 424 968 593 €	0.005%
Analyse de sensibilité Modélisation d'une perte d'effet de traitement brutale	Modélisation d'une perte d'effet de traitement brutale à partir de l'année 3 (RR = 1)	1 424 956 368 €	0,004%

Tableau 111. Résultat de l'analyse de sensibilité sur l'arrêt de traitement

Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – janvier 2025

		Impact budgétaire total sur 3 ans (€)	%variation de l'IB par rapport à l'AR
Analyse de référence	Absence d'arrêt de traitement	1 424 894 073 €	-
Analyse de sensibilité Modélisation de l'arrêt de traitement	Modélisation de l'arrêt de traitement de sotatercept à 3,7%	1 257 842 681 €	-11,7%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	119
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	120

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 20/09/2024 puis actualisé le 21/01/2025);
- rapport technique de l'analyse économique (dépôt le 20/09/2024 puis actualisé le 21/01/2025);
- rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (dépôt le 20/09/2024 puis actualisé le 21/01/2025) ;
- versions électronique des modèles économique et d'impact budgétaire au format Excel (dépôt le 20/09/2024 puis actualisé le 21/01/2025) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 21/01/2025

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la HAS sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

CONTEXTE

1. Pouvez-vous expliciter la raison pour laquelle sotatercept apporte un mode d'administration moins contraignant que celui des autres traitements contre l'HTAP dispensés par voie parentérale, une injection sous-cutanée étant par définition dans la même catégorie ?
2. Pouvez-vous apporter des éléments expliquant l'absence de recours à l'étude sur les données du SNDS dans l'analyse d'efficience ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

3. Pouvez-vous apporter des éléments supplémentaires concernant l'absence d'analyse en sous-population par classe fonctionnelle, notamment au regard des résultats du forest plot (Figure 5) et de la différence d'effet observé entre les patients de la CF II et ceux de la CF III ? Des analyses de sensibilité en scénario explorant ce paramètre pourront être menées.

Comparateurs

4. Concernant la représentativité des comparateurs, pouvez-vous davantage justifier et discuter l'hypothèse d'équivalence retenue parmi les stratégies thérapeutiques parmi les différentes bithérapies d'une part et les différentes trithérapies d'autre part ?
5. Pouvez-vous communiquer la source concernant la non-disponibilité d'iloprost sur le territoire français ?

CHOIX DE MODELISATION

Horizon temporel

6. Pouvez-vous justifier davantage le choix d'un horizon temporel à 25 ans au regard des données cliniques à disposition (suivi médian < 1 an) et des taux de survie des patients atteints d'HTAP (registre COMPERA) ? Au regard des éléments apportés, la durée de l'horizon temporel pourra être modifiée en analyse de référence.

Population simulée

7. Concernant l'analyse de la représentativité de la population simulée à la population attendue d'être traitée :
 - pouvez-vous compléter l'exercice avec une comparaison des comorbidités ?
 - pouvez-vous discuter l'impact que pourrait avoir la différence de proportion des étiologies sur les résultats, notamment au regard des résultats du forest plot ?
 - justifier l'exclusion de l'étude sur les données du SNDS, étude SIRIUS, dans cette analyse ?
8. Pouvez-vous discuter davantage l'impact de la présence de patients traités par monothérapie sur les résultats d'efficacité au regard de la demande de remboursement (restreinte par rapport à l'AMM) et des résultats du forest plot (Figure 5) et de la modélisation des coûts des traitements standards restreints à la bithérapie et la trithérapie ? En fonction des éléments apportés, une analyse de sensibilité en scénario ne prenant pas en compte ces patients pourrait être proposée.

Choix et structure du modèle

9. Pouvez-vous davantage justifier l'utilisation d'un modèle de Markov ?
10. En lien avec la question 3 et 9, pouvez-vous discuter l'impact de l'hétérogénéité des patients à l'entrée du modèle sur les résultats de l'efficacité de sotatercept, en particulier en fonction de la classe fonctionnelle sur le choix du modèle ?

Gestion de la dimension temporelle

11. Concernant l'hypothèse de maintien de l'effet traitement :
 - les probabilités estimées entre la semaine 12 et la semaine 24 sont appliquées à chaque cycle de 12 semaines. Pouvez-vous expliciter le rationnel clinique de cette

hypothèse s'appuyant sur une amélioration continue des patients ? En l'absence d'éléments de justification supplémentaires, au regard du nombre de patients présents dans le suivi à moyen terme dans les essais et du protocole de ces essais, une hypothèse plausible cliniquement et plus conservatrice devra être envisagée.

- selon le choix retenu en analyse de référence, pouvez-vous proposer les analyses de sensibilité, systématiquement demandées, explorant l'incertitude associée à la persistance de l'effet traitement dans le temps ? Des analyses de scénarios correspondant aux hypothèses explicites suivantes sont attendues :
 - effet traitement relatif nul après la période d'observation ;
 - effet traitement relatif nul après la durée de traitement ;
 - effet traitement relatif décroissant dans le temps.

Données intégrées dans le modèle

Probabilités de transition

12. Pouvez-vous vérifier la répartition entre les classes fonctionnelles des patients dans le bras sotatercept à l'inclusion (cf. Tableau 33) ?

Explication : la répartition présentée dans le tableau 33 est différente de celle présentée dans le tableau 8 pour le bras traité par sotatercept.

13. Pouvez-vous expliciter, de manière globale, la méthode des calculs des probabilités de transition ?
14. Concernant l'estimation des probabilités de transition à partir des états CF I ou CF IV à partir des données poolées des deux bras de traitement de l'essai clinique STELLAR, pouvez-vous :
- justifier l'application d'un RR dans le bras sotatercept ?
 - discuter de l'impact de ce choix sur les résultats du RDCR ?

Une modification de ce choix pourrait être attendue en analyse de référence.

Mortalité

15. Concernant la mortalité :
- pouvez-vous discuter le risque de double comptage du bénéfice de sotatercept sur la mortalité, à la fois à travers la mortalité spécifique à chaque état et à la fois à travers l'application d'un HR sur la mortalité en faveur du produit évalué ?
 - pouvez-vous discuter de la pertinence du critère sur lequel repose l'application de ce HR au regard de l'absence de significativité sur le résultat de l'essai et de son caractère exploratoire ?
 - en l'absence d'éléments de justification convaincants, une modification dans l'analyse principale, accompagnée d'analyses de sensibilité en scénario, pourrait être attendue sur ce paramètre.
16. Concernant la source mobilisée pour la mortalité (étude de Farber et al. (2015)), pouvez-vous clarifier le choix de sélectionner une source différente que celle mobilisée pour l'estimation des transplantations, à savoir le registre européen COMPERA ? Au regard des éléments apportés, il est attendu, a minima, une analyse de sensibilité où cette source pourrait être mobilisée.

17. Pouvez-vous davantage discuter la plausibilité clinique du choix de la fonction gamma pour l'extrapolation de la survie globale ? Des analyses de sensibilité retenant d'autres distributions sont attendues, notamment avec celle présentant le meilleur ajustement statistique, tel que la fonction log-normale.

Evènements intercurrents

18. Concernant les hospitalisations pour aggravation de la maladie, pouvez-vous justifier que la modélisation de probabilité d'hospitalisation spécifique au bras de traitement d'une part et à la classe fonctionnelle d'autre part n'induit pas un risque de surestimation du bénéfice de sotatercept sur les hospitalisations ? Une modification dans l'analyse de référence, accompagnée d'une analyse de sensibilité en scénario, pourrait être attendue sur ce point.
19. Dans l'état transplantation et post-transplantation, pouvez-vous discuter l'absence de modélisation de rejet de greffe et l'impact que cette complication pourrait avoir sur les résultats (qualité de vie et coût) ?
20. Pouvez-vous justifier l'absence d'arrêt de traitement au regard du pourcentage de patients arrêtant le traitement dans l'essai clinique STELLAR (3,7% dans le bras sotatercept et 6,9% dans le bras comparateur) ?
21. Pour les patients traités par sotatercept présentant une amélioration ou une détérioration, est-il attendu une modification du traitement (i.e. modification de la posologie ou arrêt de traitement), en particulier chez les patients intégrant les classes fonctionnelles I et IV (au regard du périmètre de la demande de remboursement) ?
22. Concernant la modélisation des modifications des traitements standards, pouvez-vous justifier le choix d'intégrer cet événement uniquement un an après l'entrée des patients dans le modèle ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

De manière générale, des éléments d'explications complémentaires et de documentation sont attendus dans la version du rapport mis à jour.

23. Pouvez-vous discuter le choix de modéliser les scores d'utilités uniquement sur les données de la semaine 24 et non sur les données poolées de l'ensemble des points de recueil de l'essai clinique STELLAR ?
24. Concernant l'approche utilisée pour l'estimation des scores d'utilité,
- pouvez-vous clarifier et documenter le rationnel clinique aboutissant aux choix des variables intégrées dans les modèles mixtes à mesures répétées ? Une attention particulière sera portée concernant l'absence du choix de certaines variables (i.e. le bras de traitement).
 - la lecture du tableau 63 laisse présager que les scores d'utilité sont estimées à partir de statistiques descriptives (moyenne, écart-type, etc.). Pouvez-vous vérifier et confirmer la source d'estimation des scores d'utilité correspondant aux états de santé ?
 - les modèles mixtes à mesures répétées non retenues en analyse de référence doivent être explorées en analyses de sensibilité en scénario.

25. Pouvez-vous davantage discuter l'absence d'ajustement des scores d'utilité sur l'âge au regard des caractéristiques de la pathologie ? Le cas échéant, pouvez-vous vérifier l'absence de méthode permettant l'ajustement sur l'âge.
 26. Pouvez-vous discuter de la gestion et de l'impact des données manquantes dans l'estimation des scores d'utilité associés aux classes fonctionnelles (cf. Tableau 53) ? Le cas échéant, pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité relatives aux données manquantes ?
 27. Pouvez-vous fournir l'ensemble de la documentation concernant les avis d'experts ? En effet, l'argumentation clinique doit être présentée.
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

28. Au regard de la demande déposée pour le remboursement sur la liste des spécialités remboursables et des agréments collectivités, pouvez-vous justifier le choix d'une délivrance de sotatercept uniquement en ville ?
 29. Concernant l'hypothèse arbitraire de l'administration de sotatercept, pouvez-vous confirmer l'absence de valorisation de coût lié à la formation des patients pour l'auto-administration de la part d'un professionnel ?
 30. Pouvez-vous préciser si les coûts liés aux traitements médicamenteux spécifiques à la transplantation ont été considérés (en sus de ceux prescrits lors de l'hospitalisation) ?
 31. Concernant les coûts de suivi :
 - pouvez-vous fournir davantage d'informations concernant l'étude mobilisée pour identifier les GHM dans le suivi de la pathologie ?
 - justifier la valorisation d'actes techniques en sus des séjours hospitaliers ? En effet, il est décrit que le suivi des patients « se fait en hospitalier de jour ou hospitalier programmée de courte durée ».
 32. Pouvez-vous présenter les coûts moyens pour un individu par classe fonctionnelle ?
 33. Concernant la valorisation des coûts de suivi, les données mobilisées sont issues de l'étude POLARIS pour les examens cliniques, pouvez-vous expliquer le choix de cette source à l'instar de l'étude SIRIUS ?
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

34. Pouvez-vous explorer l'exploration de l'incertitude sur la durée de traitement dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ?
 35. Concernant les analyses de sensibilités probabilistes, pouvez-vous :
 - vérifier et justifier le choix d'une distribution normale pour l'HR mortalité et l'HR hospitalisation ?
 - donner les détails relatifs à l'utilisation d'une distribution Dirichlet pour les variables distributions classe : CF II et CF III et décrire l'implémentation de cette distribution a dans l'analyse probabiliste ?
-

RESULTATS

36. Dans les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous apporter des éléments expliquant l'absence de variation de l'estimation du QALY total relatif au traitement standard ?
37. Concernant l'analyse complémentaire, pouvez-vous présenter le résultat de l'analyse coût-utilité ?

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

PARTS DE MARCHÉ

38. Concernant les parts de marché du traitement standard, pouvez-vous davantage expliquer la répartition et l'évolution des parts entre les différents traitements ?
39. Pouvez-vous fournir des analyses de sensibilité en scénario faisant varier les parts de marché selon les différentes hypothèses de pénétration du produit sur le marché ?

MODELE

40. Pouvez-vous davantage argumenter le choix du modèle retenu pour l'analyse de l'impact budgétaire ?

DONNEES INTEGREES

41. En lien avec la question dans l'analyse d'efficacité, pouvez-vous discuter de la pertinence du critère sur lequel repose l'application d'un HR sur la probabilité de décès chez les patients traités par sotatercept au regard de l'absence de significativité sur le résultat de l'essai et de son caractère exploratoire ? Une analyse de sensibilité en scénario est attendue à minima pour explorer l'incertitude liée à ce choix.
42. Pouvez-vous expliciter le calcul des probabilités de transplantations pulmonaires et cardiaques dans le modèle de l'AIB, notamment au regard de ce qui est fait dans l'analyse d'efficacité ?
43. En lien avec les questions de l'analyse d'efficacité sur les événements intercurrents, pouvez-vous :
- concernant les hospitalisations pour aggravation de la maladie, discuter le risque de surestimation du fait de la modélisation de probabilité d'hospitalisation spécifique au bras de traitement d'une part et à la classe fonctionnelle d'autre part ? Une modification dans l'analyse de référence, accompagnée d'une analyse de sensibilité en scénario, pourrait être attendue sur ce point.
 - discuter l'absence d'arrêt de traitement au regard du pourcentage de patients arrêtant le traitement dans l'essai clinique STELLAR (3,7% dans le bras sotatercept et 6,9% dans le bras comparateur) ?
44. Concernant le traitement standard, pouvez-vous préciser les modifications de traitements modélisées ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Schéma de l'étude STELLAR	40
Figure 2. Diagramme de flux de l'étude STELLAR	41
Figure 3. Forest Plot : Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (mètres) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans les sous-groupes – (Population FAS – Cutoff du 26 août 2022)	42
Figure 4. Structure du modèle	49
Figure 5. Distribution des patients STELLAR par classe fonctionnelle	50
Figure 6. Synthèse des résultats de l'étude SOTERIA	50
Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale des patients atteints d'HTAP par classe fonctionnelle issue de Farber et al. (2015)	54
Figure 8. Ajustements paramétriques pour la survie de la CF I d'après Farber et al. (2015)	55
Figure 9. Répartition des patients au cours du temps	82
Figure 10. Diagramme en tornade de l'ASD sur le RDCR	84
Figure 11. Plan coût-efficacité de l'analyse d'efficience du sotatercept + traitement standard versus traitement standard	87
Figure 12. Courbe d'acceptabilité multi-options	87
Figure 13. Relation entre le prix de sotatercept et le RDCR	90
Figure 14. Représentation graphique de la méthode de calcul de l'AIB de l'introduction et de la diffusion de sotatercept en France dans l'indication d'intérêt	96
Figure 15. Schéma de l'approche multi-cohortes ouvertes*	97
Figure 16. Évolution de l'impact budgétaire annuel au cours du temps sur l'horizon temporel considéré	111
Figure 17. Diagramme en tornade de l'impact budgétaire cumulé à 3 ans – résultats des ASD sur la variabilité des paramètres	111

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	12
Tableau 6. Présentation de l'essai STELLAR	40

Tableau 7. Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (mètres) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion – (Population FAS – Cutoff du 26 août 2022) – Etude STELLAR	41
Tableau 8. Effet relatif du traitement par sotatercept par rapport au placebo sur l'amélioration de la classe fonctionnelle à la semaine 24 - STELLAR	42
Tableau 9. Effet relatif du traitement par sotatercept par rapport au placebo sur la détérioration de la classe fonctionnelle à la semaine 24 - STELLAR	43
Tableau 10. Effet relatif du traitement par sotatercept par rapport au placebo sur l'amélioration de la classe fonctionnelle à la semaine 24 selon le type de traitement standard	43
Tableau 11. Effet relatif du traitement par sotatercept par rapport au placebo sur la détérioration de la classe fonctionnelle à la semaine 24 selon le type de traitement standard – STELLAR	43
Tableau 12. Représentativité du traitement standard inclus dans STELLAR	44
Tableau 13. Synthèse des comparateurs inclus ou exclus dans l'analyse	45
Tableau 14. Distribution des patients de l'essai STELLAR par type de traitement standard	45
Tableau 15. Synthèse des choix structurants et analyse de sensibilité associées	46
Tableau 16. Caractéristiques des patients des études sélectionnées	47
Tableau 17. Proportion de patients avec amélioration ou maintien de la CF au cours du temps – SOTERIA	49
Tableau 18. Risques relatifs du sotatercept + traitement standard versus placebo + traitement standard pour l'amélioration et la détérioration de la classe fonctionnelle	50
Tableau 19. Transitions entre les classes fonctionnelles - Groupe traitement standard seul – STELLAR	51
Tableau 20. Transitions à partir des états CF I et CF IV – Données poolées des deux bras- STELLAR	51
Tableau 21. Probabilités de transition entre les classes fonctionnelles - Groupe traitement standard seul – Analyse de référence	52
Tableau 22. Transitions entre les classes fonctionnelles - Groupe sotatercept + traitement standard- STELLAR	52
Tableau 23. Probabilités de transition entre les classes fonctionnelles – Groupe sotatercept + traitement standard – Analyse de référence	53
Tableau 24. Comparaison des caractéristiques de la population simulée et de la population incluse dans Farber et al. 2015	54
Tableau 25. Caractéristiques des distributions paramétriques d'extrapolation	55
Tableau 26. Comparaison des caractéristiques de la population simulée et de la population issue de l'analyse menée sur COMPERA	56
Tableau 27. Probabilités de transplantation pulmonaire et cardiaque	56

Tableau 28. Synthèse de la méthode d'estimation des probabilités de transition	57
Tableau 29. Probabilités d'hospitalisations pour HTAP par état de santé	58
Tableau 30. Données d'incidence d'EI modélisées	58
Tableau 31. Synthèse des traitements, et variations selon les classes fonctionnelles	59
Tableau 32. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation	60
Tableau 33. Taux de réponse aux questionnaires EQ-5D-5L issues de l'essai STELLAR	62
Tableau 34. Caractéristiques des patients de la population FAS de STELLAR et des sous-populations ayant répondu à l'EQ-5D à l'inclusion ou à la semaine 24	62
Tableau 35. Description des scores d'utilité EQ-5D-5L, obtenus par la matrice française par bras de traitement et par visite (STELLAR)	63
Tableau 36. Description des scores d'utilité EQ-5D-5L, obtenus par la matrice française par bras de traitement, par visite et par classe fonctionnelle (STELLAR)	63
Tableau 37. Analyse longitudinale des scores d'utilité – STELLAR	65
Tableau 38. Utilités liées aux états de santé – Analyse de référence	66
Tableau 39. Désutilités liées aux événements intercurrents - Analyse de référence	66
Tableau 40. Désutilités liées aux EI spécifiques issues de la littérature - Analyse de référence	66
Tableau 41. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie	67
Tableau 42. Ressources consommées et coût par cycle	68
Tableau 43. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts	70
Tableau 44. Validité interne	71
Tableau 45. Validation externe de la survie globale	71
Tableau 46. Validation externe de la survie sans transplantation	71
Tableau 47. Validation croisée (évaluation du sotatercept dans l'HTAP par l'ICER)	72
Tableau 48. Données d'entrée dans les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres	73
Tableau 49. Données d'entrée de l'analyse probabiliste sur la variabilité des paramètres	75
Tableau 50. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation	77
Tableau 51. Résultats de santé totaux et désagrégés	80
Tableau 52. Proportion des patients dans les états de santé du modèle en fonction du temps	81
Tableau 53. Résultats des autres événements cliniques simulés	82
Tableau 54. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés	83
Tableau 55. Résultats de l'analyse coût-utilité	84
Tableau 56. Résultats de l'analyse coût-efficacité	84

Tableau 57. Résultats des analyses de sensibilité déterministes	85
Tableau 58. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste	86
Tableau 59. Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude relative aux choix structurants	87
Tableau 60. Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude relative aux hypothèses de modélisation	88
Tableau 61. Synthèse des résultats des analyses de sensibilité - Incertitude associée au prix de sotatercept	90
Tableau 62. Résultats de l'analyse coût-utilité dans l'analyse en sous-groupe bithérapie	91
Tableau 63. Résultats de l'analyse coût-utilité dans l'analyse en sous-groupe trithérapie	91
Tableau 64. Résultats de santé totaux et désagrégés dans l'analyse complémentaire	91
Tableau 65. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés dans l'analyse complémentaire	92
Tableau 66. Données historiques de prévalence au 1er janvier issues de l'étude SIRIUS de 2016 à 2021 et données projetées de 2022 à 2025	94
Tableau 67. Patients prévalents en année 1 en CF I avec détérioration de la CF	94
Tableau 68. Patients incidents en année n en CF I avec détérioration de la CF	94
Tableau 69. Synthèse de la population cible modélisée	95
Tableau 70. Parts de marché – scénario SANS sotatercept	98
Tableau 71. Parts de marché – scénario AVEC sotatercept	98
Tableau 72. Traces de Markov intégrées dans l'AIB	98
Tableau 73. Données d'incidence d'EI modélisées	99
Tableau 74. Modification de la distribution de traitement pour les patients en CF IV quel que soit le traitement reçu (sotatercept + traitement standard ou traitement standard) – étude en pratique courante	99
Tableau 75. Modification de la composition du traitement standard pour les patients en CF I ou CF II pour les patients sous sotatercept + traitement standard	100
Tableau 76. Tableau de synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB	100
Tableau 77. Prix du sotatercept	101
Tableau 78. Posologies, doses, et coût d'acquisition du sotatercept	101
Tableau 79. Coûts unitaires des traitements standards	102
Tableau 80. Coûts d'acquisition des traitements	102
Tableau 81. Coûts unitaires d'administration	103
Tableau 82. Coût par cycle d'administration	103
Tableau 83. Coûts d'administration des analogues de la prostacycline par voie intraveineuse ou sous-cutanée	103
Tableau 84. Coûts d'administration de l'iloprost par voie inhalée	104

Tableau 85. Coûts de transport	104
Tableau 86. Coût d'une transplantation pulmonaire inclus dans le modèle	104
Tableau 87. Fréquences de consommations des ressources de suivi pour les patients	104
Tableau 88. Coût de l'examen clinique inclus dans le modèle	105
Tableau 89. Coûts unitaires pour l'imagerie médicale	105
Tableau 90. Examens biologiques prescrits pour le suivi des patients	105
Tableau 91. Synthèse des coûts de suivi par an	106
Tableau 92. Définitions de la typologie d'hospitalisation dans Bergot et al. 2019	106
Tableau 93. Coût d'une hospitalisation pour aggravation de l'HTAP	106
Tableau 94. Coûts de prise en charge des EI sévères	107
Tableau 95. Coûts de prise en charge des EI modérés	107
Tableau 96. Paramètres testés dans l'ASD et variations	107
Tableau 97. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	108
Tableau 98. Résultats des analyses de sensibilité déterministes	112
Tableau 99. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix du sotatercept	112
Tableau 100. Résultats des analyses de sensibilité sur la population cible	113
Tableau 101. Effectif des populations des analyses de sensibilité sur les parts de marché du sotatercept	113
Tableau 102. Résultats des analyses de sensibilité sur les parts de marché du sotatercept	114
Tableau 103. Résultats de l'analyse de sensibilité sur la méthode de modélisation de l'efficacité du sotatercept sur l'amélioration et sur la détérioration des CF	115
Tableau 104. Résultats des analyses de sensibilité sur la composition du traitement standard	115
Tableau 105. Résultats des analyses de sensibilité sur les modifications de traitement standard	115
Tableau 106. Résultat de l'analyse de sensibilité sur le coût d'administration du sotatercept	116
Tableau 107. Résultat de l'analyse de sensibilité sur l'effet du sotatercept sur la mortalité	116
Tableau 108. Résultat de l'analyse de sensibilité sur la modélisation de la transplantation	116
Tableau 109. Résultat de l'analyse de sensibilité sur la valorisation des actes techniques	116
Tableau 110. Résultat de l'analyse de sensibilité sur la perte d'effet de traitement	117
Tableau 111. Résultat de l'analyse de sensibilité sur l'arrêt de traitement	117

Références bibliographiques

1. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *European Respiratory Journal*. 2022 Jun;59(6). Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85131270557&partnerID=8YFLogxK>
2. Protocole National de Diagnostic et de Soins - Hypertension Artérielle Pulmonaire. 2020. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/respifil_pnds_htap_as_2020.pdf
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618–731.
4. Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Oct 1;204(7):842–54.
5. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1478–90.
6. Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ USA. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576988); 2024 Sep. Report No.: NCT04576988. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576988>
7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023–30.
8. Muller A, Escribano-Subias P, Fernandes CC, Fontana M, Lange TJ, Söderberg S, et al. Real-World Management of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from EXPOSURE. *Adv Ther*. 2024 Mar;41(3):1103–19.
9. Prise en charge de l'HTAP - Rapport global - Baromètre. 2023.
10. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015 Oct;148(4):1043–54.
11. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010 Sep;36(3):549–55.
12. Hendriks PM, Staal DP, van de Groep LD, van den Toorn LM, Chandoesing PP, Kauling RM, et al. The evolution of survival of pulmonary arterial hypertension over 15 years. *Pulm Circ*. 2022 Oct;12(4):e12137.
13. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020 Apr;38(4):413–25.

14. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
15. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Oct;13(5):e195–203.
16. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Feb;26(2):181–7.
17. Singer JP, Katz PP, Soong A, Shrestha P, Huang D, Ho J, et al. Effect of Lung Transplantation on Health-Related Quality of Life in the Era of the Lung Allocation Score: A U.S. Prospective Cohort Study. *Am J Transplant*. 2017 May;17(5):1334–45.
18. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Honoraire de dispensation. Available from: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/honoraire-de-dispensation>
19. Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167172/fr/hypertension-artérielle-pulmonaire
20. Bergot E, De Leotoing L, Bendjenana H, Tournier C, Vainchtock A, Nachbaur G, et al. Hospital burden of pulmonary arterial hypertension in France. Lazzeri C, editor. *PLoS ONE*. 2019 Sep 19;14(9):e0221211.
21. RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf. Available from: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>
22. Jabri K (DREES/OSAM/BES). Les dépenses de santé en 2019 > édition 2020 > DREES. 2021;
23. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J*. 2022 Jun 30;59(6):2102419.
24. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé | Insee. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001765159>
25. Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Services de santé | Insee . Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>
26. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Nomenclature Coicop : 06.2.3.2 - Cures thermales, transport sanitaire et location de matériel thérapeutique | Insee. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001764810>
27. Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Nomenclature Coicop : 06.2.3.2 - Cures thermales, transport sanitaire et location de matériel thérapeutique | Insee. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763639>
28. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J*. 2022 Jun;59(6):2102419.

29. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2730306/fr/choix-methodologiques-pour-l-analyse-de-l-impact-budg-etaire-a-la-has
30. Identification of French patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and outcomes: a real-life retrospective study using data from French National Health Data System (SNDS) - SIRIUS study - Preliminary Results on population estimation. 2024.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AIC	Critère d'information Akaike
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARE	Antagoniste des récepteurs de l'endothéline
AS	Analyse de sensibilité
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AV	Année de vie
AVG	Année de vie gagnée
BIC	Critère d'information bayésien
BdM_IT	Base des médicaments et informations tarifaires de l'Assurance Maladie
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CF	Classe fonctionnelle
CIM	Classification internationale des maladies
CT	Commission de la transparence
DCI	Dénomination commune internationale
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
ECG	Electrocardiogramme
EI	Evénement indésirable
EII	Evènement indésirable d'intérêt

EIIP	Evènement indésirable d'intérêt particulier
ENC	Etude nationale de coûts
EPAR	<i>European public assessment report</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ET	Ecart-type
ETT	Echographie cardiaque transthoracique
EuNetHTA	<i>European network for health technology assessment</i>
FAS	<i>Full analysis set</i>
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
HAS	Haute autorité de santé
HR	Hazard ratio
HT	Hors taxes
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
ICER	<i>Institute for clinical and economic review</i>
IDE	Infirmier diplômé d'état
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IP	Agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline
IPC	Indice des prix à la consommation
iPDE-5	Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5
ITT	Intention de traiter
IV	Intraveineuse
JO	Journal officiel
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
KM	Kaplan-Meier
NO	Monoxyde d'azote
NT-proBNP	Fragment du peptide natriurétique

NYHA	<i>New York heart association</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Pression artérielle
PAPO	Pression artérielle pulmonaire occlusion
PGI2	Analogue de la prostacycline
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
PRO	<i>Patient reported outcomes</i>
QALY	Année de vie pondérée par la qualité de vie
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RDRC	Ratio différentiel coût-résultat
RR	Risque relatif
SC	Sous-cutané
sGC	Stimulateur de la guanylate cyclase
SMC	<i>Scottish medicines consortium</i>
SNDS	Système nationale des données de santé
TM6	Test de marche de 6 minutes
TNB	Table nationale de biologie
TTC	Toutes taxes comprises

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

