

## Décision n° 2025.0213/DC/SEM du 11 septembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité WINREVAIR (sotatercept)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 11 septembre 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité WINREVAIR (sotatercept), reçue le 18 avril 2025 ;  
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 24 avril 2025 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 25 avril 2025 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 mai 2025 au demandeur ;  
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 6 et 20 juin 2025 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues le 21 juillet 2025 ;  
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 6 mai 2025 au demandeur ;  
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 25 août 2025 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 août 2025 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament WINREVAIR (sotatercept), dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire\* (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) IV 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 phosphodiésterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ; ou
- Insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale ET non éligibles à un analogue de la prostacycline par voie parentérale ; ou
- Insuffisamment contrôlés par une bithérapie ET non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP.

\*L'efficacité a été montrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite, induite par des médicaments ou des toxiques, ou associée à une cardiopathie congénitale corrigée. »

Le laboratoire MSD France s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament étaient fortement présumées dans l'indication suivante :

« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), en association avec d'autres traitements de l'HTAP, chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) IV de l'OMS :

- recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- ou insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale ET non éligibles à un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie ET non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- l'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie vasculaire pulmonaire chronique grave, évolutive et invalidante, qui entraîne une détérioration progressive de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie et engage le pronostic vital des patients. Sur le plan clinique, une insuffisance cardiorespiratoire est observée. La dyspnée à l'effort constitue le premier et le principal symptôme de l'HTAP. D'autres symptômes apparaissent au fur et à mesure que la maladie progresse comprenant asthénie, dyspnée au repos associée ou non à des signes d'insuffisance ventriculaire droite, des douleurs thoraciques, des palpitations, des lipothymies ou des syncopes pouvant aller jusqu'au décès du patient. L'HTAP est une maladie rare avec une incidence annuelle moyenne de 2,4 cas par million d'habitants et une prévalence de 15 à 55 cas par million d'habitants selon les registres de l'HTAP français et européens.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où aucun autre traitement ne peut être proposé dans les situations ciblées par la demande pour améliorer l'état des patients, notamment en cas d'inéligibilité aux traitements standards de l'HTAP.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- C'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge de l'HTAP à ce stade de la maladie (CF IV) : la supériorité du sotatercept par rapport au placebo a été démontrée dans une étude randomisée, en double aveugle (ZENITH) menée chez des patients atteints d'HTAP de CF III ou IV, sur le délai de survenue du premier événement de morbi-mortalité (décès toutes causes, transplantation pulmonaire ou une hospitalisation de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP) avec une réduction de 76% de ce délai (HR : 0,24, IC95% [0,13 ; 0,43],  $p < 0,001$ ), dans la population de l'étude incluant des patients de CF III et IV. En dépit du fait que la population revendiquée dans le cadre de la demande d'accès précoce représente au maximum un quart de la population totale de l'étude sans qu'il soit possible d'identifier ces patients, le plan de développement est jugé adapté par la commission de la transparence qui a tenu compte du contexte de la demande (accès précoce pré-AMM, démonstration de l'efficacité fondée sur un critère cliniquement pertinent dans l'étude ZENITH, et efficacité de **WINREVAIR** (sotatercept) précédemment démontrée chez des patients en CF II et III). Ce médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et est susceptible de combler un besoin médical non couvert dans le cadre du libellé de l'indication de l'accès précoce.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce. Le Collège sera attentif à la collecte réalisée au titre du PUT-RD associé à la présente autorisation, tant sur la qualité de la collecte que sur les résultats en matière d'efficacité concernant les patients ciblés par cette autorisation d'accès précoce.

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

**WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

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

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

### **WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

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

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

du laboratoire **MSD France**

dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), en association avec d'autres traitements de l'HTAP, chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) IV de l'OMS :

- recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- ou insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale ET non éligibles à un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie ET non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP.»

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte.

#### Article 2

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

#### Article 3

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

#### Article 4

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

Fait le 11 septembre 2025.

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

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

sotatercept

WINREVAIR 45 mg et  
60 mg,

poudre et solvant pour solution injectable

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 28 août 2025

- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
- Adulte

## Synthèse

**Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), en association avec d'autres traitements de l'HTAP, chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) IV de l'OMS :**

- recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;  
ou
- insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;  
ou
- insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP. »

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

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

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

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

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

Il n'existe pas de traitement approprié dans le traitement de l'HTAP, en association avec d'autres traitements de l'HTAP, chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) IV de l'OMS :

- recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;

ou

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

ou

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

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

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


WINREVAIR 45 mg et 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable (sotatercept) dans l'indication considérée, est présumé innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge de l'HTAP à ce stade de la maladie (CF IV) : la supériorité du sotatercept par rapport au placebo a été démontrée dans une étude randomisée, en double aveugle (ZENITH) menée chez des patients atteints d'HTAP de CF III ou IV, sur le délai de survenue du premier événement de morbi-mortalité (décès toutes causes, transplantation pulmonaire ou une hospitalisation de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP) avec une réduction de 76% de ce délai (HR : 0,24, IC95% [0,13 ; 0,43],  $p < 0,001$ ), dans la population de l'étude incluant des patients de CF III et IV. En dépit du fait que la population revendiquée dans le cadre de la demande d'accès précoce représente au maximum un quart de la population totale de l'étude sans qu'il soit possible d'identifier ces patients, le plan de développement est jugé adapté par la commission de la transparence qui a tenu compte du contexte de la demande (accès précoce pré-AMM, démonstration de l'efficacité fondée sur un critère cliniquement pertinent dans l'étude ZENITH, et efficacité de WINREVAIR (sotatercept) précédemment démontrée chez des patients en CF II et III) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical non couvert dans le cadre du libellé de l'indication de l'accès précoce.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.1.1 Étude ZENITH	9
3.2 Profil de tolérance	17
3.2.1 Étude ZENITH	17
3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	20
3.3 Modification du parcours de soins	20
3.4 Programme d'études	20
<b>4. Discussion</b>	<b>20</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>22</b>
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	22
5.2 Absence de traitement approprié	22
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	23
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	23
5.5 Recommandations	24
<b>6. Annexe</b>	<b>25</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</b></p> <p>« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), en association avec d'autres traitements de l'HTAP, chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) IV de l'OMS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;</li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;</li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP. »</li> </ul>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>sotatercept (code ATC : C02KX06)</p> <p>WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 3 4)</li> <li>– Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 4 1)</li> </ul> <p>WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 5 8)</li> <li>– Boîte de 2 flacons + 2 seringues préremplies + 2 dispositifs de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 6 5)</li> </ul>
Laboratoire	MSD France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>WINREVAIR (sotatercept) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.</p> <p>Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.</p>
Conditions et statuts	<p>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie ou en médecine interne</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>

	<p>– <b>Statut particulier</b></p> <p>Médicament orphelin (9 décembre 2020)</p> <p>Statut PRIME de l'EMA</p>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Winrevair est administré en une seule injection sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines selon une dose déterminée en fonction du poids du patient.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit du premier traitement biologique de l'HTAP, inhibiteur de la voie de signalisation de l'activine avec une sélectivité pour l'activine A.
<b>Mécanisme d'action</b>	L'activine A se lie au récepteur de l'activine de type IIA (ActRIIA) qui régule la signalisation de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'homéostasie vasculaire. Le sotatercept vise à rééquilibrer les voies de signalisation pro-proliférative (médiées par le récepteur ActRIIA) et anti-proliférative en piégeant l'activine A. Le sotatercept cible ainsi le remodelage pathologique de la paroi artérielle pulmonaire associé à l'HTAP avec pour objectif de rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune AMM n'a été octroyée dans l'indication concernée par la demande.
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p><b>Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM<sup>1</sup></b> par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 11 avril 2024, sous la dénomination commerciale de SOTATERCEPT, dans l'indication suivante : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement de référence de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue parentéral de la prostacycline »</p> <p><b>Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM<sup>2</sup></b> par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 23 janvier 2025, sous la dénomination commerciale de WINREVAIR, dans l'indication suivante : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ;</li> <li>– ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP. »</li> </ul> <p>Dans le cadre d'une demande d'inscription, la CT a évalué WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication suivante « en association à 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 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique (Avis du 14/05/2025)<sup>3</sup>.</p>
<b>Évaluation par la Commission</b>	<p>– Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 28 août 2025.</li> <li>• Contribution de partie prenante : HTaPFrance</li> </ul> <p>– Expertise externe : oui</p>

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/sotatercept\\_decision\\_et\\_avisct\\_ap300.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/sotatercept_decision_et_avisct_ap300.pdf)

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé - WINREVAIR (sotatercept) - Hypertension artérielle pulmonaire

<sup>3</sup> WINREVAIR 45 mg et 60 mg.



## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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

L'HTAP est une maladie vasculaire pulmonaire chronique grave, évolutive et invalidante, qui entraîne une détérioration progressive de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie et engage le pronostic vital des patients<sup>4</sup>.

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

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

Sur le plan clinique, la symptomatologie est peu spécifique et traduit essentiellement les conséquences de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires sur la fonction ventriculaire droite, responsable d'une insuffisance cardiorespiratoire. La dyspnée à l'effort constitue le premier et le principal symptôme de l'HTAP. D'autres symptômes apparaissent au fur et à mesure que la maladie progresse comprenant asthénie, dyspnée au repos associée ou non à des signes d'insuffisance ventriculaire droite, des douleurs thoraciques, des palpitations, des lipothymies ou des syncopes pouvant aller jusqu'au décès du patient.

L'HTAP est une maladie rare avec une incidence annuelle moyenne de 2,4 cas par million d'habitants et une prévalence de 15 à 55 cas par million d'habitants selon les registres de l'HTAP français<sup>5</sup> et européens<sup>6</sup>.

### 2.2 Prise en charge actuelle

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

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

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) « Hypertension artérielle pulmonaire (2020) »<sup>7</sup> de la Haute Autorité de Santé ;

<sup>4</sup> Constantine, A., Dimopoulos, K., Haworth, S. G., Muthurangu, V., Moledina, S. Twenty-Year Experience and Outcomes in a National Pediatric Pulmonary Hypertension Service. Am J Respir Crit Care Med.2022.206 :758-766.

<sup>5</sup> Humbert, M., et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med.2006.173:1023-30.

<sup>6</sup> Leber, L., et al. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. Pulm Circ.2021.11:2045894020977300.

<sup>7</sup> Hypertension artérielle pulmonaire. Haute Autorité de Santé 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3167172/fr/hypertension-arterielle-pulmonaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167172/fr/hypertension-arterielle-pulmonaire)

- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2022)<sup>8</sup> de l'European Society of Cardiology (ESC) / European Respiratory Society (ERS).

Elles préconisent d'adapter la stratégie thérapeutique selon la sévérité de la maladie, évaluée par le risque de mortalité à un an du patient (risque faible à élevé), avec pour objectif thérapeutique d'améliorer la survie des patients et de faciliter la réalisation des activités quotidiennes (Tableau 7).

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

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

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

- la voie de l'endothéline-1 avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) : bosentan (TRACLEER), ambrisentan (VOLIBRIS) ;
- la voie du monoxyde d'azote (NO) avec :
  - les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5) : sildénafil (REVATIO), tadalafil (ADCIRCA) ;
  - un stimulateur de la guanylate cyclase (sGC) : riociguat (ADEMPAS) ;
- la voie de la prostacycline avec :
  - les analogues de la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) : époprosténol (FLOLAN, VELETRI), tréprostinil (REMODULIN), iloprost (VENTAVIS),
  - un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline (IP) : selexipag (UPTRAVI).

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

Dans les autres cas, le choix du traitement initial dépend de l'évaluation du risque de mortalité qui est effectuée lors du bilan initial (cf. Tableau 7 : critères d'évaluation pronostiques (selon les recommandations ERS/ESC), en annexe).

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

<sup>8</sup> Humbert, M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J.2023.61, 2200879.

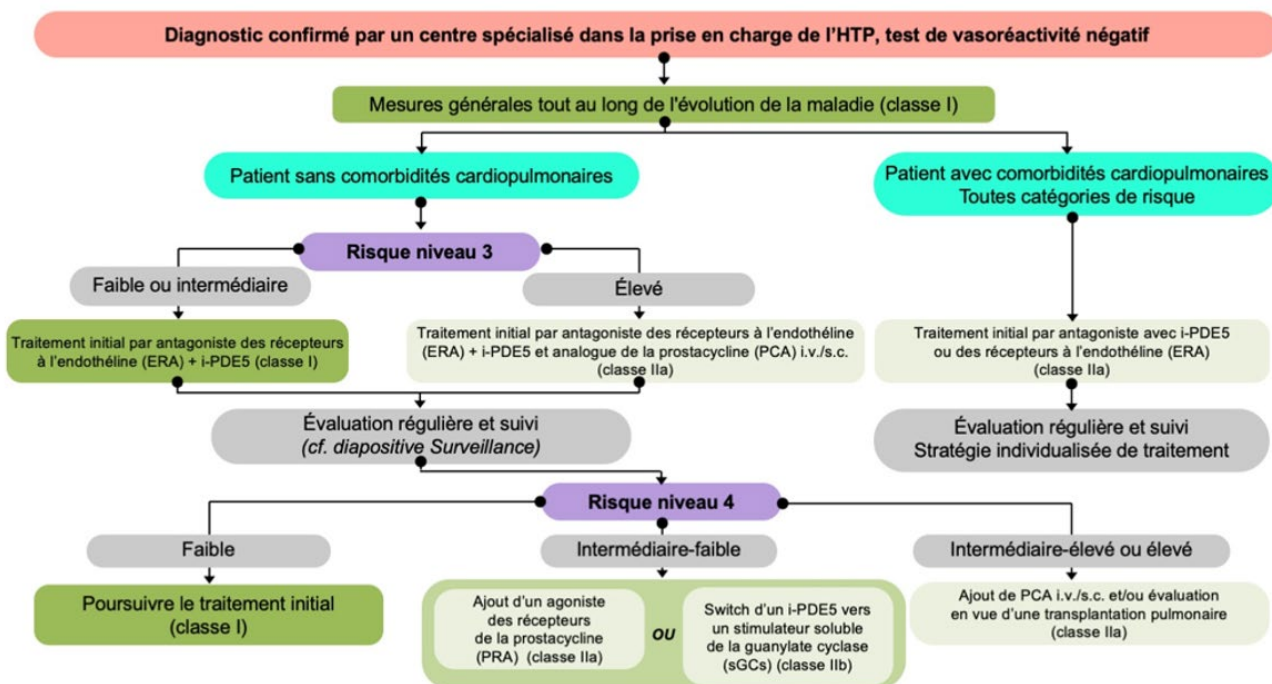


Figure 1 : Algorithme de traitement de référence de l'HTAP selon les recommandations européennes ESC/ERS 2022

Selon ces recommandations européennes,

- 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.

L'objectif des traitements est d'amener ou de maintenir le patient dans la catégorie à risque faible.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce pré-AMM sont les traitements recommandés et/ou utilisés chez les patients adultes atteints d'HTAP, en classe fonctionnelle de l'OMS IV,

- recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- ou, insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale ET non éligibles à un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- ou, insuffisamment contrôlés par une bithérapie ET non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP.

Dans chacun de ces trois cas ci-dessous, il n'existe pas de CCP.

#### ➔ Traitements non médicamenteux

La transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire est une intervention d'ultime recours, réservée aux patients éligibles les plus sévères, insuffisamment contrôlés par une association thérapeutique maximale appropriée.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert pour le traitement des patients ayant une HTAP, en classe fonctionnelle IV, et dans les situations suivantes :

- patients recevant déjà un traitement standard de l’HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l’endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- patients insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale ET non éligibles à un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie ET non éligibles à un autre traitement standard de l’HTAP.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L’évaluation du sotatercept dans l’indication sollicitée chez les patients atteints d’HTAP de classe IV repose sur une étude (ZENITH) de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en ajout à un traitement standard maximal toléré chez des adultes atteints d’HTAP en classe fonctionnelle OMS III ou IV et à haut risque de mortalité.

L’indication revendiquée pour la demande de prise en charge s’adresse à une population plus restreinte que celle incluse dans ZENITH.

#### 3.1.1 Étude ZENITH

##### Objectif et schéma de l’étude

L’objectif principal a été d’évaluer l’efficacité et la tolérance du sotatercept versus placebo, en ajout à un traitement standard maximal toléré de l’HTAP, à la semaine 24, chez des patients adultes atteints d’HTAP en classe fonctionnelle III ou IV à haut risque de mortalité (score de risque REVEAL Lite 2  $\geq$  9, cf. infra).

L’étude a débuté le 1<sup>er</sup> décembre 2021 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l’étude a été interrompue prématurément lors de l’analyse intermédiaire (AI) pour cause d’efficacité (recommandation d’un comité indépendant de surveillance des données) le 26 juillet 2024 (date du cut-off de l’AI).

L’étude ZENITH est divisée en 2 périodes :

- une période de screening de 4 semaines maximum ;
- une période de traitement en double aveugle, contrôlée par rapport au placebo de 40 mois maximum.

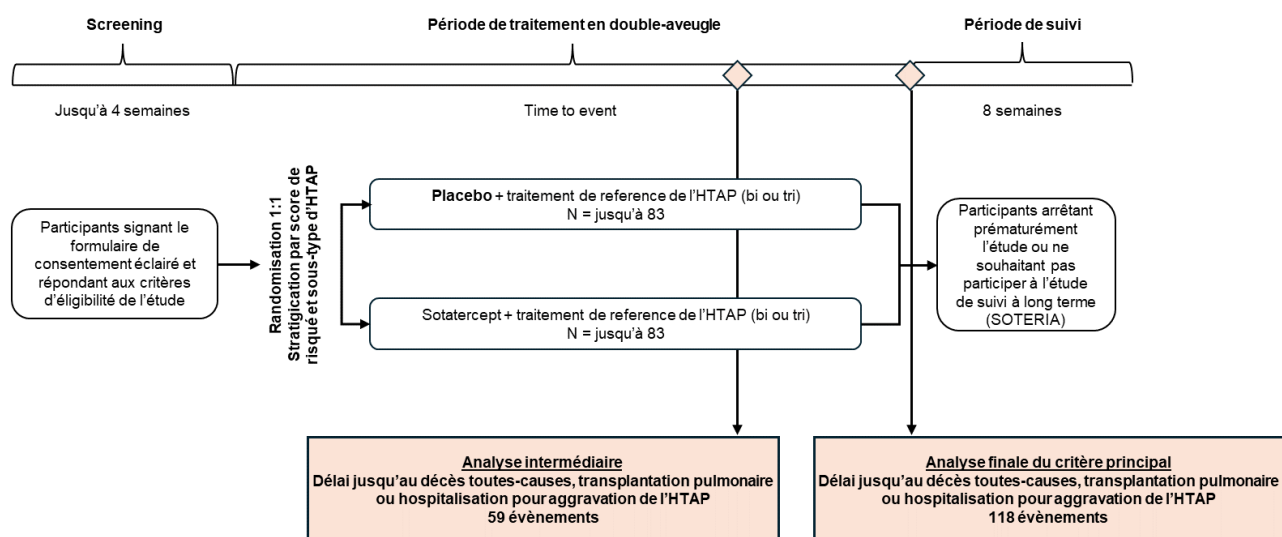


Figure 2 : Schéma de l'étude ZENITH

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés selon un ratio d'allocation 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants :

Traitement	Dose	Fréquence et voie d'administration
<b>Groupe Sotatercept + traitement standard (n=86)</b>	Dose initiale de 0,3 mg/kg Dose cible de 0,7 mg/kg	Toutes les 3 semaines en injection sous-cutanée
<b>Groupe Placebo + traitement standard (n=85)</b>	NA	Toutes les 3 semaines en injection sous-cutanée

NA : non applicable

Tous les patients recevaient un traitement standard maximal toléré de l'HTAP en bithérapie ou trithérapie comprenant : un ARE, un iPDE-5 ou un stimulateur de la GCs, et/ou un PGI2 / IP.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- score de risque REVEAL Lite2 (9 à 10 ou  $\geq 11$ ), c'est-à-dire à risque élevé de mortalité
- sous-type de l'HTAP (HTAP associée ou non à une connectivité).

Le score de risque REVEAL Lite 2 est un outil d'évaluation du risque pronostique qui estime la survie en fonction de la valeur des paramètres évalués au diagnostic et à la première réévaluation. Les paramètres évalués sont l'insuffisance rénale, la classe fonctionnelle de l'OMS, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque, le test de marche de 6 minutes (TM6) et le NT-proBNP.

Des points sont attribués à chacune de ces variables en fonction de leur valeur et de leur impact sur le risque de mortalité et ensuite additionnés pour obtenir un résultat total. Des scores totaux  $\geq 8$  indiquent un risque élevé de mortalité à 1 an ; des scores de 6 à 7 indiquent un risque intermédiaire de mortalité à 1 an, et des scores  $\leq 5$  indiquent un risque faible de mortalité à 1 an.

## Critères de jugement

**Le critère de jugement principal a été le délai de survenue du premier évènement de morbi-mortalité :**

- décès toute cause confondue,
- transplantation pulmonaire,
- hospitalisation de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP.

Tous les évènements ont été évalués en aveugle par un comité de revue indépendant.

**Les critères de jugement secondaires hiérarchisés** ont été, dans l'ordre suivant :

- survie globale ;
- survie sans transplantation ;
- proportion de patients ayant présenté un évènement de mortalité à la fin de l'étude<sup>9</sup> ;
- variation du score de risque REVEAL Lite 2 à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
- proportion de patients atteignant un score de risque REVEAL Lite 2 faible ou intermédiaire ( $\leq 7$ ) à la semaine 24 ;
- variation du taux de N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
- variation de la pression artérielle moyenne à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
- variation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
- proportion de patients présentant une amélioration de la classe fonctionnelle OMS à la fin de la période en double aveugle ;
- variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
- variation du débit cardiaque à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ;
- variation de la qualité de vie évaluée par l'échelle EQ-5D-5L à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

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

## Population de l'étude

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement (cf. Tableau 1).

L'âge moyen des patients était de 57,5 ans. La majorité des patients était des femmes (76,7%) et était d'origine caucasienne (86,6%).

Les étiologies de l'HTAP les plus représentées étaient l'HTAP idiopathique (50,0%), associée à une connectivite (27,9%) et héritable (10,5%). La proportion de patients en classe fonctionnelle OMS III était de 74,4% et en IV de 25,6%. Le délai moyen depuis le diagnostic de l'HTAP était de 7,68 ans et la distance moyenne parcourue au TM6 était de 270,5 mètres.

Environ 2/3 des patients (67,4%) avaient un score de risque REVEAL lite 2 entre 9 et 10, et 30,2% avaient un score de risque REVEAL lite 2  $\geq 11$ .

<sup>9</sup> Ce critère prend en compte tous les décès survenus jusqu'à la date du cut-off du 26 juillet 2024, à l'exception de ceux survenus par suite d'une transplantation pulmonaire ou à la suite de l'inclusion dans l'étude SOTERIA (étude de suivi).

Les patients inclus dans l'étude étaient majoritairement sous trithérapie (72,1%) et 27,9% sous bithérapie.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (Cut-off du 26 juillet 2024) – Etude ZENITH

Paramètres		Placebo (N=86)	Sotatercept (N=86)	Total (N=172)
Age, années – Moyenne (ET)		53,5 (14,3)	55,3 (14,3)	54,4 (14,3)
Sexe féminin, n (%)		71 (82,6)	61 (70,9)	132 (76,6)
Indice de masse corporelle (IMC) – Moyenne (ET)		25,8 (5,90)	25,2 (5,77)	25,5 (5,83)
Région géographique – n (%)	Amérique du Nord	45 (52,3)	36 (41,9)	81 (47,1)
	Europe	40 (46,5)	47 (54,7)	87 (50,6)
	Asie/Pacifique	1 (1,2)	3 (3,5)	4 (2,3)
Durée depuis le diagnostic HTAP, années – Moyenne (ET)		8,17 ± 6,69	7,18 ± 5,59	7,68 ± 6,16
Classification HTAP, n (%)	Idiopathique	44 (51,2)	42 (48,8)	86 (50,0)
	Héritable	7 (8,1)	11 (12,8)	18 (10,5)
	Associée à une connectivite	26 (30,2)	22 (25,6)	48 (27,9)
	Associée à la prise de médicaments ou de toxiques	5 (5,8)	6 (7,0)	11 (6,4)
	Associée à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé depuis au moins un an	4 (4,7)	5 (5,8)	9 (5,2)
Classe fonctionnelle OMS, n (%)	Classe fonctionnelle OMS III	62 (72,1)	66 (76,7)	128 (74,4)
	Classe fonctionnelle OMS IV	24 (27,9)	20 (23,3)	44 (25,6)
Traitement standard de l'HTAP, n (%)	Bithérapie	27 (31,4)	21 (24,4)	48 (27,9)
	Trithérapie	59 (68,6)	65 (75,6)	124 (72,1)
Traitement par analogue parentéral de la prostacycline, n (%)	Oui	49 (57,0)	53 (61,6)	102 (59,3)
	Non	37 (43,0)	33 (38,4)	70 (40,7)
Score de risque REVEAL Lite 2, n (%)	Inférieur à 9	3 (3,5)	1 (1,2)	4 (2,3)
	Entre 9 et 10	57 (66,3)	59 (68,6)	116 (67,4)
	Supérieur ou égal à 11	26 (30,2)	26 (30,2)	52 (30,2)
Distance parcourue au TM6, m – Moyenne (ET)		270,7± 99,9	270,3 ± 104,8	270,5 ± 102,1
NT-proBNP, pg/mL – Moyenne (ET)		2687,3 ± 2771,24	3603,1 ± 4101,20	3145,2 ± 3519,81
RVP, dynes*sec/cm5 – Moyenne (ET)		874,7 ± 344,23	883,2 ± 410,93	879,0 ± 378,15

Le détail du traitement standard de l'HTAP des patients en classe fonctionnelle OMS IV à l'inclusion est présenté dans le Tableau 2.

Environ 70% des patients en CF de l'OMS IV recevaient une trithérapie et 30% une bithérapie.



Tableau 2 : Traitement standard maximal toléré à l'inclusion des patients en classe fonctionnelle OMS IV (Cut-off du 26 juillet 2024) – Etude ZENITH

Traitement standard maximale toléré	Placebo (N=24) n (%)	Sotatercept (N=20) n (%)	Total (N=44) n (%)
<b>Bithérapie</b>	7 (29,2)	6 (30,0)	13 (29,5)
ARE + iPDE5	2 (8,3)	2 (10,0)	4 (9,1)
ARE + prostacycline orale	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,3)
ARE + prostacycline inhalée	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (2,3)
ARE + sGC	1 (4,2)	2 (10,0)	3 (6,8)
iPDE5 + prostacycline parentérale (PGI2)	2 (8,3)	0 (0,0)	2 (4,5)
iPDE5 + prostacycline orale	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,3)
sGC + prostacycline parentérale (PGI2)	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (2,3)
<b>Trithérapie</b>	17 (70,8)	14 (70,0)	31 (70,5)
ARE + iPDE5 + prostacycline parentérale (PGI2)	7 (29,1)	7 (35,0)	14 (31,8)
ARE + iPDE5 + prostacycline orale	4 (16,7)	3 (15,0)	7 (15,9)
ARE + iPDE5 + prostacycline inhalée	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,3)
ARE + sGC + prostacycline parentérale (PGI2)	4 (16,7)	3 (15,0)	7 (15,9)
ARE + sGC + prostacycline orale	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (2,3)
ARE + sGC + prostacycline inhalée	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,3)

À la date du cut-off, parmi les 172 patients randomisés, 108 (62,5%) patients étaient toujours inclus dans l'étude.

Des déviations majeures au protocole ont été rapportées pour 56 patients au cours de l'étude :

- 33 (38,4%) patients du groupe sotatercept ;
- 23 (26,7%) patients du groupe placebo.

Les déviations majeures au protocole avec une incidence  $\geq 10\%$  dans au moins un des groupes (sotatercept ou placebo) étaient liées à l'administration/délivrance du traitement (12,8% dans le groupe placebo contre 29,1% dans le groupe sotatercept), à la randomisation (7% dans les deux groupes), aux critères d'inclusion (respectivement 4,7% et 3,5%), à la planification des visites (respectivement 0% et 4,7%) et aux évaluations manquantes des critères de jugement (respectivement 0% et 2,3%).

Aucun patient n'a été exclu des analyses à cause d'une déviation majeure du protocole.

**Durée de suivi**

La durée du suivi a été définie comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date du décès, d'interruption de l'étude ou la date du cut-off, selon la première de ces éventualités.

La durée médiane du suivi a été plus importante dans le groupe sotatercept (10,6 mois) que dans le groupe placebo (7,1 mois).



Tableau 3 : Durée de suivi (Cut-off du 26 juillet 2024) – Etude ZENITH

Durée de suivi (mois)	Placebo (N=86)	Sotatercept (N=86)	Total (N=172)
0 à 6 mois, n (%)	35 (40,7)	18 (20,9)	53 (30,8)
6 à 12 mois, n (%)	29 (33,7)	32 (37,2)	61 (35,5)
12 à 24 mois, n (%)	21 (24,4)	33 (38,4)	54 (31,4)
> 24 mois, n (%)	1 (1,2)	3 (3,5)	4 (2,3)
Médiane (min-max)	7,1 (0,7 – 24,2)	10,6 (0,3 – 26,1)	8,9 (0,3 – 26,1)
Moyenne (ET)	8,9 (5,42)	11,6 (6,07)	10,2 (5,89)

Les résultats sur les critères de jugement principal et secondaires sont présentés dans la population de l'étude et non dans le périmètre restreint de l'indication sollicité.

Résultats sur le critère de jugement principal

Après un suivi médian de 8,9 mois, 72 événements (sur les 59 attendus) avaient été observés. La proportion de patients ayant eu un premier évènement de morbi-mortalité a été significativement inférieure dans le groupe sotatercept (15 [17,4 %]) que dans le groupe placebo (47 [54,7 %]).

La supériorité du sotatercept a été démontrée par rapport au placebo avec une réduction de 76% (HR= 0,24, IC95% [0,13 ; 0,43], p<0,001) du risque de survenue du premier évènement de morbi-mortalité.

Le délai médian avant la survenue du premier évènement de morbi-mortalité n'a pas été atteint dans le groupe sotatercept en raison d'un nombre insuffisant d'évènements pour l'estimer ; versus 9,6 mois (IC95 % [6,2 ; 14,8], p < 0,0001) dans le groupe placebo.

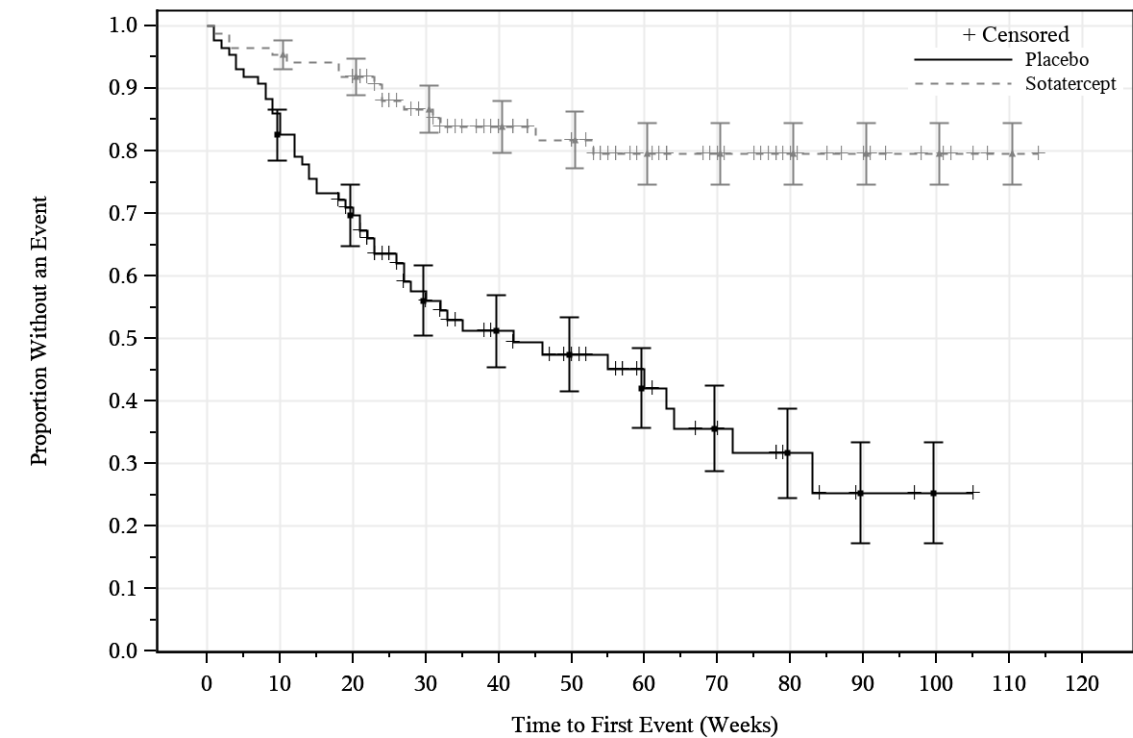
La différence observée sur le critère de jugement principal est surtout liée à la baisse des hospitalisations de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP (1<sup>er</sup> évènement) : 8 dans le groupe sotatercept et 43 dans le groupe placebo.

Tableau 4 : Délai de survenue du premier évènement de morbi-mortalité : décès toute cause confondue, transplantation pulmonaire ou hospitalisation de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP– (Population FAS – Cut-off du 26 juillet 2024) – Etude ZENITH

Paramètres	Sotatercept (N=86)	Placebo (N=86)
Délai de survenue du premier évènement de morbi-mortalité		
Hazard Ratio (IC à 95 %)	0,24 (0,13 ; 0,43)	N/A
p-value (log-rank)	< 0,0001	N/A
Nombre de patients ayant eu un au moins évènement, n (%)	15 (17,4)	47 (54,7)
Décès toute cause confondue (1er évènement)	6 (7,0)	3 (3,5)
Transplantation pulmonaire (1er évènement)	1 (1,2)	1 (1,2)
Hospitalisation de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP (1er évènement)	8 (9,3)	43 (50,0)

Les courbes de Kaplan-Meier ont montré une séparation des courbes à partir de la semaine 5 et confirmée par un test log-rank stratifié (p≤0,0001) (Figure 3).

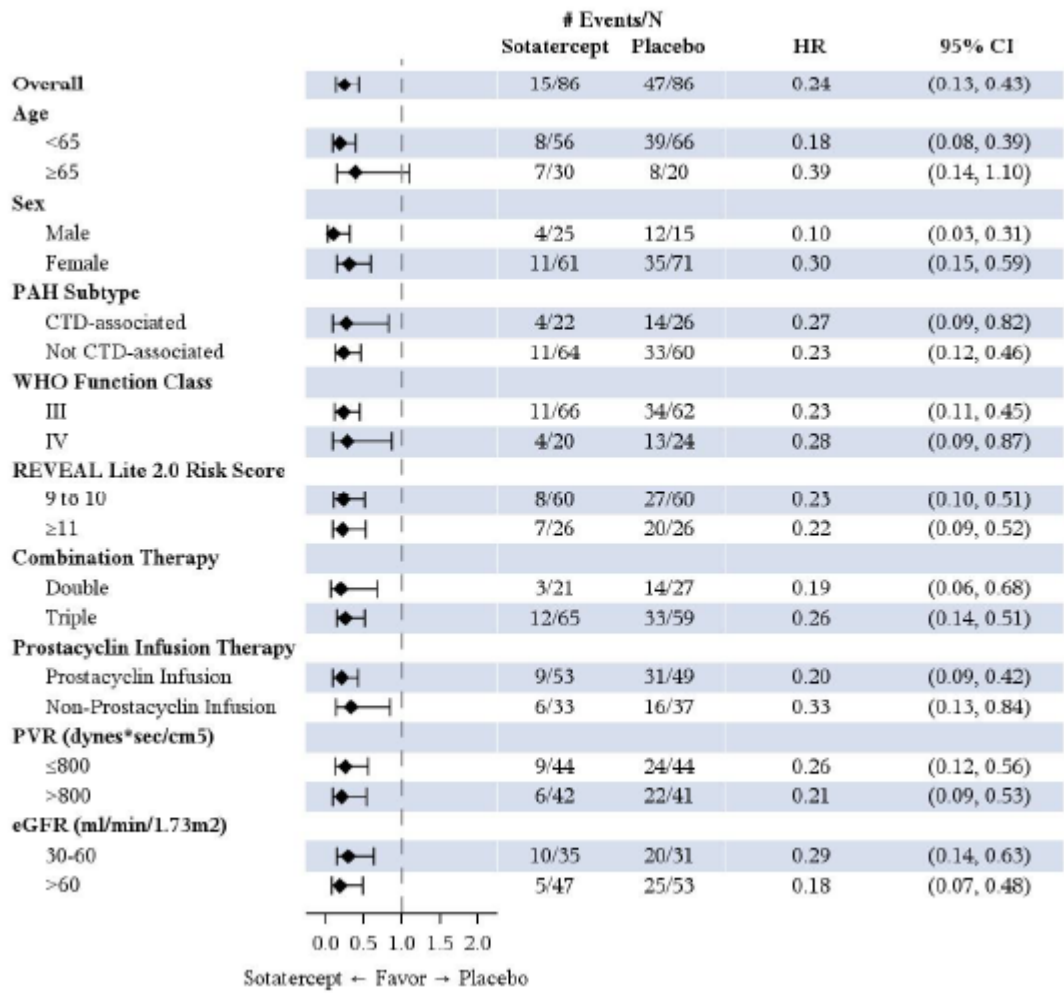
Figure 3 : Représentation Kaplan-Meier du délai de survenue du premier évènement de morbi-mortalité : décès toute cause confondue, transplantation pulmonaire ou hospitalisation de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP– (Population FAS – Cut-off du 26 juillet 2024) – Etude ZENITH



Number of participants at risk													
Placebo	86	74	59	38	28	23	15	10	5	2	1	0	0
Sotatercept	86	82	79	61	51	40	28	21	13	9	5	1	0
Number of events inside period													
Placebo	12	13	10	4	2	1	3	1	1	0	0	0	0
Sotatercept	4	3	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0

L'analyse en sous-groupes du critère de jugement principal a suggéré que l'effet du sotatercept était cohérent dans tous les sous-groupes, avec notamment une quantité d'effet similaire observée chez les patients en classe fonctionnelle de l'OMS III (HR : 0,23 - IC95% [0,11 ; 0,45]) et en classe fonctionnelle de l'OMS IV (HR : 0,28 - IC95% [0,09 ; 0,87]).

Figure 4 : Forest Plot : Délai de survenue du premier événement de morbi-mortalité dans les sous-groupes – (Population FAS – Cut-off du 26 juillet 2024) – Etude ZENITH



### Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité du sotatercept par rapport au groupe placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses des critères de jugement secondaires ont été réalisées à la date du cut-off du 26 juillet 2024, conformément à la procédure hiérarchisée préalablement définie au protocole.

Le seuil de signification statistique (test unilatéral pré-spécifié au protocole,  $p = 0,0021$ ) n'ayant pas été atteint pour le 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire, la survie globale, les résultats des critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont pas présentés.

Pour information, au 26 juillet 2024, un total de 13 décès (15,1%) est survenu dans le bras placebo et 7 décès (8,1%) dans le bras sotatercept.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide de l'échelle EQ-5D-5L à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de cette analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Étude ZENITH

Les résultats dans la population de patients revendiquée dans le périmètre restreint de l'indication ne sont pas disponibles. Le profil de tolérance décrits ci-dessous est celui rapporté dans la population totale.

Exposition au traitement

Les analyses de tolérance ont été réalisées dans la population APaT, c'est-à-dire les 172 patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude.

A la date du cut-off du 26 juillet 2024, la durée médiane d'exposition au traitement de l'étude était plus longue dans le groupe sotatercept avec 322,0 jours (min-max : 194,0 – 504,0) que dans le groupe placebo avec 215,5 jours (min-max : 152,0 – 380,0).

Tolérance générale

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) était comparable dans les groupes sotatercept (98,8%) et placebo (96,5%).

La proportion de patients ayant présenté des EI liés au traitement de l'étude (65,1% versus 32,6%) et des évènements indésirables graves (EIG) liés au traitement de l'étude (3,5% versus 2,3%) était plus élevée dans le groupe sotatercept que dans le groupe placebo.

Les EIG se sont produits moins fréquemment dans le groupe sotatercept (53,5%) que dans le groupe placebo (64,0%).

La proportion de patients ayant présenté des EI ou des EIG conduisant à l'arrêt du traitement était plus faible dans le groupe sotatercept (0%) que dans le groupe placebo (4,7%).

Aucun patient du groupe sotatercept n'a arrêté le traitement de l'étude en raison d'un EI.

Cinq patients (5,8%) ont présenté des EI conduisant au décès dans le groupe sotatercept et 12 (14%) dans le groupe placebo ; aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Tableau 5 : Analyse du résumé des évènements indésirables– (Population APaT – Cut-off du 26 juillet 2024) – Etude ZENITH

Patients	Placebo (N = 86) n (%)	Sotatercept (N = 86) n (%)
avec au moins un évènement indésirable (EI)	83 (96,6)	85 (98,8)
avec aucun EI	3 (3,5)	1 (1,2)
avec EI liés au traitement <sup>b</sup>	28 (32,6)	56 (65,1)
avec EI non graves	82 (95,3)	84 (97,7)
avec EI graves (EIG)	55 (64,0)	46 (53,5)

avec EIG liés au traitement	2 (2,3)	3 (3,5)
avec EI conduisant au décès	12 (14,0)	5 (5,8)
avec EI liés au traitement <sup>b</sup> conduisant au décès	0 (0,0)	0 (0,0)
avec EI conduisant à l'arrêt du traitement	4 (4,7)	0 (0,0)
avec EI liés au traitement <sup>b</sup> conduisant à l'arrêt du traitement	1 (1,2)	0 (0,0)
avec EIG conduisant à l'arrêt du traitement	4 (4,7)	0 (0,0)
avec EIG liés au traitement <sup>b</sup> conduisant à l'arrêt du traitement	1 (1,2)	0 (0,0)

<sup>b</sup> Le lien de causalité avec le traitement a été déterminé par l'investigateur comme étant suspecté.

## Événements indésirables (EI)

Parmi les EI les plus fréquemment rapportés (incidence  $\geq 4$  patients), l'incidence était plus élevée dans le groupe sotatercept que dans le groupe placebo pour les EI suivants : épistaxis (44,2% dans le groupe sotatercept versus 9,3% dans le groupe placebo), télangiectasies (25,6% versus 3,5%), saignements gingivaux (10,5% versus 2,3%), augmentation du taux d'hémoglobine (9,3% versus 1,2%), érythème (5,8% versus 0%), cellulite (4,7% versus 0%), et hypokaliémie (17,4% versus 15,1%).

## Événements indésirables graves (EIG)

Les EIG sont survenus moins fréquemment chez les patients du groupe sotatercept (53,5%) que chez ceux du groupe placebo (64,0%). La proportion de patients ayant présenté des EIG conduisant à l'arrêt de l'étude était plus faible dans le groupe sotatercept (0%) que dans le groupe placebo (4,7%).

Dans le groupe sotatercept, les EIG les plus fréquemment rapportés (incidence  $\geq 4$  patients) étaient la pneumonie, la fibrillation atriale, l'insuffisance cardiaque et l'HTAP.

Les EIG considérés comme liés au traitement de l'étude par l'investigateur ont été rapportés pour 3 patients du groupe sotatercept (colite ulcéreuse, épistaxis et hématurie) et 2 patients du groupe placebo (épistaxis et carence en fer chez 1 patient et hémoptysie chez 1 patient).

Aucun patient du groupe sotatercept n'a arrêté le traitement l'étude en raison d'un EIG lié au traitement et 1 patient du groupe placebo.

## Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt de l'étude

La proportion de patients ayant eu un EI conduisant à l'arrêt de l'étude était inférieure dans le groupe sotatercept (5,8%) que dans le groupe placebo (14,0%).

Aucun EI conduisant à l'arrêt de l'étude n'a été rapporté plus d'une fois chez les patients du groupe sotatercept.

## Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) et événements indésirables d'intérêt (EII)

La proportion de patients présentant des EIIP (télangiectasie) et des EII était dans l'ensemble plus importante dans le groupe sotatercept (86,0%) que dans le groupe placebo (68,6%).

Les EIIP/EII considérés comme graves étaient moins fréquemment rapportés dans le groupe sotatercept (18,6%) que dans le groupe placebo (34,9%).

Les EIIP/EII considérés comme liés au traitement de l'étude par l'investigateur étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe sotatercept (58,1%) que dans le groupe placebo (16,3%).

→ EIIP télangiectasie

La proportion de patients présentant l'EIIP « télangiectasie » était plus élevée dans le groupe sotatercept (25,6%) que dans le groupe placebo (3,5%). Aucun de ces événements n'était grave ou sévère, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement de l'étude.

→ EII augmentation du taux d'hémoglobine

La proportion de patients présentant l'EII « augmentation du taux d'hémoglobine » était plus élevée dans le groupe sotatercept (12,8%) que dans le groupe placebo (1,2%). Aucun de ces événements n'était grave ou sévère, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement de l'étude.

→ EII événements hémorragiques

La proportion de patients présentant un EII de type « événements hémorragiques » était plus élevée dans le groupe sotatercept (62,8%) que dans le groupe placebo (34,9%). Les événements les plus fréquemment rapportés dans le groupe sotatercept étaient les épistaxis, suivis des saignements gingivaux. L'épistaxis a été considéré comme grave pour 1 patient du groupe sotatercept contre 2 du groupe placebo. Aucun saignement gingival n'a été considéré comme sévère ou grave.

Aucun patient du groupe sotatercept n'a arrêté le traitement de l'étude à cause d'un EII de type événement hémorragique contre 1 patient dans le groupe placebo.

→ EII graves de type événements hémorragiques

Parmi les 16 patients (18,6%) ayant présenté un EIIP/EII grave, 5 patients du groupe sotatercept ont présenté un EII grave de type « événements hémorragiques » comparé à 6 patients du groupe placebo.

Un patient du groupe sotatercept est décédé à la suite d'une hémorragie cérébrale considérée comme non liée au traitement de l'étude par l'investigateur et aucun patient du groupe placebo. Aucun patient du groupe sotatercept n'a arrêté le traitement de l'étude en raison d'un EII grave de type « événement hémorragique » contre un patient du groupe placebo.

→ EII augmentation de la pression artérielle

La proportion de patients présentant l'EII « augmentation de la pression artérielle » était similaire entre le groupe sotatercept (1,2%) et le groupe placebo (1,2%). Aucun de ces événements n'était grave ou sévère, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement de l'étude.

→ EII thrombocytopénie

La proportion de patients présentant l'EII « thrombocytopénie » a été plus importante dans le groupe sotatercept (14,0%) que dans le groupe placebo (8,1%).

Sur les 12 patients (14,0%) du groupe sotatercept présentant l'EII « thrombocytopénie », 6 ont également présenté des événements d'épistaxis et aucun d'entre eux n'a présenté un épisode hémorragique grave.

### Événements indésirables conduisant au décès

Les décès inclus dans l'analyse de tolérance sont les décès dus à tout événement indésirable survenu au cours de l'étude (c'est-à-dire que les décès survenus après l'étude et inclus dans les analyses d'efficacité ne sont pas inclus dans l'analyse de tolérance).

Cinq patients (5,8%) ont présenté des EI conduisant au décès dans le groupe sotatercept, et 12 patients (14,0%) dans le groupe placebo.

Dans le groupe placebo, les EI ayant conduit au décès les plus fréquemment rapportés ont été l'HTAP chez 4 patients, l'insuffisance cardiaque chez 2 patients et le choc cardiogénique chez 2 patients.

Aucun des EI conduisant au décès n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement de l'étude.

3.2.2    **Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le plan de gestion des risques (PGR) approuvé le 22 août 2024 (version 1.0) précise les risques de sécurité importants identifiés et potentiels et les informations manquantes pour WINREAVIR (sotatercept).

Tableau 6 : Risques de sécurité importants identifiés et potentiels et informations manquantes

Risques importants identifiés	Érythrocytose
Risques importants potentiels	Thrombocytopénie sévère Toxicité embryofœtale
Informations manquantes	Tolérance à long terme

3.3    **Modification du parcours de soins**

Sans objet

3.4    **Programme d'études**

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

- chez des patients adultes atteints d'HTAP à risque intermédiaire ou élevé nouvellement diagnostiqués (étude Hyperion) ;
- en suivi à long terme visant à évaluer le sotatercept associé à un traitement standard (étude Soteria) ;
- chez les enfants de 1 ans à moins de 18 ans (tolérance, pharmacocinétique et pharmacodynamie, étude Moonbeam).

4.    **Discussion**

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance dans l'indication sollicitée repose principalement sur l'étude ZENITH. Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, de supériorité, en association à un traitement de l'HTAP chez des patients adultes atteints d'HTAP en classe fonctionnelle III ou IV à haut risque de mortalité. La période de traitement en double aveugle a été de 40 mois maximum.

Le laboratoire sollicite une prise en charge dans une indication qui ne précise pas le type d'HTAP.

La proportion de patients en classe fonctionnelle OMS III était de 74,4% et en IV de 25,6%. La population relative à l'indication concernée par l'AP est donc au maximum de 25,6% des patients de l'étude.

De plus, l'indication sollicitée mentionne des patients :

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



Les données fournies ne permettent pas d'identifier la population relevant de l'indication de l'AP parmi les patients de l'étude ZENITH.

**Les résultats sont présentés dans la population de l'étude et non dans le périmètre restreint de l'indication sollicitée.**

Au total, WINREVAIR (sotatercept) a démontré sa supériorité par rapport à placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (ZENITH) menée chez 172 atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de l'OMS III ou IV, sur le délai de survenue du premier événement de morbi-mortalité (décès toutes causes, transplantation pulmonaire ou une hospitalisation de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP) avec une réduction de 76% de ce délai (HR : 0,24, IC95% [0,13 ; 0,43],  $p < 0,001$ ), critère de jugement principal. Ce critère de jugement principal, composite, est de bonne pertinence clinique pour l'évaluation de la morbi-mortalité.

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

- une absence de démonstration robuste dans la population correspondant à l'indication revendiquée dans le cadre de l'accès précoce, représentant au maximum un quart de la population de l'étude ZENITH ;
- une différence observée sur le critère de jugement principal surtout liée à la baisse des hospitalisations de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP ;
- une absence de démonstration sur la survie globale, 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé, (à la date du cut-off, 13 décès [15,1%] sont survenus dans le bras placebo et 7 décès [8,1%] dans le bras sotatercept), interrompant la séquence hiérarchique, et interdisant toute démonstration formelle d'effet sur les 11 critères secondaires suivants ;
- une absence de démonstration sur la qualité de vie ;
- un arrêt prématuré de l'étude sur 172 sujets inclus, avec 72 événements observés sur le total attendu de 118 événements avec un suivi faible (médiane de 8,9 mois) ;
- des critères mesurés à 24 semaines pour une maladie chronique ;
- une tolérance notamment des télangiectasies chez un quart des patients traités par sotatercept ;
- une augmentation d'événements indésirables de type hémorragiques (essentiellement à type d'épistaxis, saignements gingivaux) et télangiectasies, mais aussi troubles allergiques, vomissements et troubles hématologiques.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, de la transposabilité difficile des résultats à l'indication revendiquée, du faible recul en efficacité et en tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbidité est démontré, mais non sur la mortalité ni sur la qualité de vie.**



## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

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

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

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

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

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

### 5.2 Absence de traitement approprié

Les comparateurs cliniquement pertinents de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce pré-AMM sont les traitements recommandés et/ou utilisés

Chez les patients adultes atteints d'HTAP, en classe fonctionnelle de l'OMS IV,

- recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- ou, insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale ET non éligibles à un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;
- ou, insuffisamment contrôlés par une bithérapie ET non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP.

il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent (Cf. 2.2 Prise en charge).

La transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire est une intervention d'ultime recours, réservée aux patients éligibles les plus sévères, insuffisamment contrôlés par une association thérapeutique maximale appropriée.

En conséquence, il n'existe pas de traitement approprié dans le traitement de l'HTAP, en association avec d'autres traitements de l'HTAP, chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) IV de l'OMS :

- recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;

ou

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

ou

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

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

### 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

Ce médicament est susceptible d'être innovant car :

WINREVAIR 45 mg et 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable (sotatercept) dans l'indication considérée, est présumé innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge de l'HTAP à ce stade de la maladie (CF IV) : la supériorité du sotatercept par rapport au placebo a été démontrée dans une étude randomisée, en double aveugle (ZENITH) menée chez des patients atteints d'HTAP de CF III ou IV, sur le délai de survenue du premier événement de morbi-mortalité (décès toutes causes, transplantation pulmonaire ou une hospitalisation de 24 heures ou plus pour aggravation de l'HTAP) avec une réduction de 76% de ce délai (HR : 0,24, IC95% [0,13 ; 0,43],  $p < 0,001$ ), dans la population de l'étude incluant des patients de CF III et IV. En dépit du fait que la population revendiquée dans le cadre de la demande d'accès précoce représente au maximum un quart de la population totale de l'étude sans qu'il soit possible d'identifier ces patients, le plan de développement est jugé adapté par la commission de la transparence qui a tenu compte du contexte de la demande (accès précoce pré-AMM, démonstration de l'efficacité fondée sur un critère cliniquement pertinent dans l'étude ZENITH, et efficacité de WINREVAIR (sotatercept) précédemment démontrée chez des patients en CF II et III) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical non couvert dans le cadre du libellé de l'indication de l'accès précoce.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de WINREVAIR (sotatercept) dans l'indication « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), en association avec d'autres traitements de l'HTAP, chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) IV de l'OMS :

- recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale ;

ou

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

ou

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

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

## 5.5 Recommandations

- ➔ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.

## 6. Annexe

Tableau 7 : critères d'évaluation pronostiques (selon les recommandations ERS/ESC)

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