AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

sotatercept

WINREVAIR 45 mg et 60 mg,

poudre et solvant pour solution injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 14 mai 2025

- **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**
- **Adulte**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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

Place dans la stratégie thérapeutique	WINREVAIR (sotatercept) est un traitement de 1ère intention, chez les patients adultes atteints d'HTAP, en classe fonctionnelle OMS II ou III, en association à un traitement standard.
Service médical rendu (SMR)	**IMPORTANT** dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	**Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.** Compte tenu de : – la démonstration de l'efficacité de WINREVAIR (sotatercept) versus placebo dans une étude randomisée, en double aveugle chez des patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, en ajout à un traitement standard (monothérapie, bithérapie ou trithérapie) ; – sur un critère de jugement cliniquement pertinent, test de marche de 6 minutes, critère de jugement principal ; – une efficacité sur ce critère de +40,8 mètres, IC95% [27,5 ; 54,1], p<0,001) entre les 2 groupes ; – une amélioration observée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment :

	• de la capacité fonctionnelle évaluée à la semaine 24 sur le changement de classe fonctionnelle de l'OMS (29,4% des patients du groupe sotatercept versus 13,8% du groupe placebo, p<0,001) ; • du risque de morbi-mortalité évalué à la semaine 24, sur un critère composite d'amélioration de la maladie (38,9% des patients du groupe sotatercept versus 10,1% du groupe placebo, p<0,001), sur le délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou décès (HR : 0,163, IC95% [0,076 ; 0,347], p<0,001) et sur l'atteinte ou le maintien d'un faible score de risque au score de risque français (39,5% des patients du groupe sotatercept versus 18,2% du groupe placebo, p<0,001) ; mais avec les limites suivantes : – une absence de démonstration robuste sur le seul critère de mortalité ; – un effet modeste sur la qualité de vie ; – une tolérance avec un risque de 20% d'événements liés au traitement, notamment de sensations vertigineuses, épistaxis et télangiectasies et 3% d'événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement ; – des patients ont été rapportés dans des mauvaises strates lors de la randomisation ; – des données manquantes chez 19 patients (13 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe sotatercept), entraînant une possible surestimation des différences observées ; – du faible recul concernant à la fois l'efficacité et la tolérance (médiane de suivi de 8 mois pour l'analyse principale) ; – des valeurs manquantes supposées corrélées aux données observées, sans que cela puisse être vérifié ; – de nombreuses déviations majeures au protocole, en lien avec le traitement ou les visites manquées (notamment la mesure du critère de jugement chez 14% des inclus) : 73 (44,8%) patients du groupe sotatercept et 66 (41,3%) patients du groupe placebo ; – du calcul de l'effectif fondé sur une différence attendue de 25 m entre les groupes alors que la différence minimale cliniquement pertinente est de 33 m, (cette valeur a été établie en 2023, soit après le début de l'étude clinique) ; – de la place seulement en 4e position du critère secondaire concernant l'amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS alors qu'il s'agit du seul critère secondaire à avoir été pris en compte pour le contrôle des risques d'erreur de type II ; la Commission considère que WINREVAIR (sotatercept) apporte une amélioration modérée (**ASMR III**) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 5.2).
Population cible	La population cible est estimée à 3 312 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte 4

2. Environnement médical 6

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 6

2.2 Prise en charge actuelle 6

2.3 Couverture du besoin médical 11

3. Synthèse des données 11

3.1 Données disponibles 11

3.1.1 Étude STELLAR 12

3.2 Profil de tolérance 19

3.2.1 Étude STELLAR 19

3.2.2 Analyse poolée 19

3.3 Autres données 20

3.3.1 Etude SOTERIA 20

3.3.2 Comparaison indirecte versus selexipag 20

3.4 Modification du parcours de soins 20

3.5 Programme d'études 20

4. Discussion 21

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 22

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 22

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 23

5.3 Service Médical Rendu 23

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 24

5.5 Population cible 25

5.6 Autres recommandations de la Commission 25

6. Annexe 26

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 – Mai 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	**Indication de l'AMM :** « Winrevair est indiqué en association avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), pour le traitement de l'HTAP chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II à III de l'OMS, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. » **Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire** : « 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. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	sotatercept (code ATC : C02KX06) **WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable** – 1 flacon en verre de 45 mg + 1 seringue préremplie en verre de 1 mL + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 3 4) – 2 flacons en verre de 45 mg + 2 seringues préremplies en verre de 1 mL + 2 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 4 1) **WINREVAIR 45 mg, poudre pour solution injectable** – 1 flacon en verre de 45 mg (CIP : 34009 302 985 7 2) – 2 flacons en verre de 45 mg (CIP : 34009 302 985 8 9) **WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable** – 1 flacon en verre de 60 mg + 1 seringue préremplie en verre de 1,3 mL + 1 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 4 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 5 8) – 2 flacons en verre de 60 mg + 2 seringues préremplies en verre de 1,3 mL + 2 dispositif de transfert + 1 seringue doseuse + 1 aiguille + 8 lingettes alcoolisées (CIP : 34009 302 985 6 5) **WINREVAIR 60 mg, poudre pour solution injectable** – 1 flacon en verre de 60 mg (CIP : 34009 302 985 9 6) – 2 flacons en verre de 60 mg (CIP : 34009 302 986 0 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (articleL.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MSD France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date de l'AMM : 22 août 2024 (procédure centralisée)
Conditions et statuts	**Conditions de prescription et de délivrance** – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière (PH)

	– Prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, cardiologie ou en médecine interne – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) **Statut particulier** – Médicament orphelin (9 décembre 2020) – Statut PRIME de l'EMA
Posologie dans l'indication évaluée	Winrevair est administré en une seule injection sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines selon une dose déterminée en fonction du poids du patient. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit du premier traitement biologique de l'HTAP, inhibiteur de la voie de signalisation de l'activine avec une sélectivité pour l'activine A.
Mécanisme d'action	L'activine A se lie au récepteur de l'activine de type IIA (ActRIIA) qui régule la signalisation de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de l'homéostasie vasculaire. Le sotatercept vise à rééquilibrer les voies de signalisation pro-proliférative (médiées par le récepteur ActRIIA) et anti-proliférative en piégeant l'activine A. Le sotatercept cible ainsi le remodelage pathologique de la paroi artérielle pulmonaire associé à l'HTAP avec pour objectif de rétablir l'homéostasie vasculaire pulmonaire.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : statut Breakthrough Therapy de la FDA (avril 2020)
Rappel des évaluations précédentes	**Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM**[1] 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 phosphodiestérase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue parentéral de la prostacycline» **Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM**[2] 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, – insuffisamment contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à un analogue de la prostacycline administré par voie parentérale ; – ou insuffisamment contrôlés par une bithérapie et non éligibles à un autre traitement standard de l'HTAP. »
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 26 mars 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 14 mai 2025. • Contribution de partie prenante : HTaPFrance – Expertise externe : oui

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

[2] Haute Autorité de Santé - WINREVAIR (sotatercept) - Hypertension artérielle pulmonaire

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 entraine une détérioration progressive de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie et engage le pronostic vital des patients[3].

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[4] et européens[5].

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) »[6] de la Haute Autorité de Santé ;

[3] 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.

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

[5] 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.

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

- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2022)[7] de l'European Society of Cardiology (ESC) / European Respiratory Society (ERS).

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

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

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

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

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

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

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

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

[7] Humbert, M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hyper-tension. Eur Respir J.2023.61, 2200879.

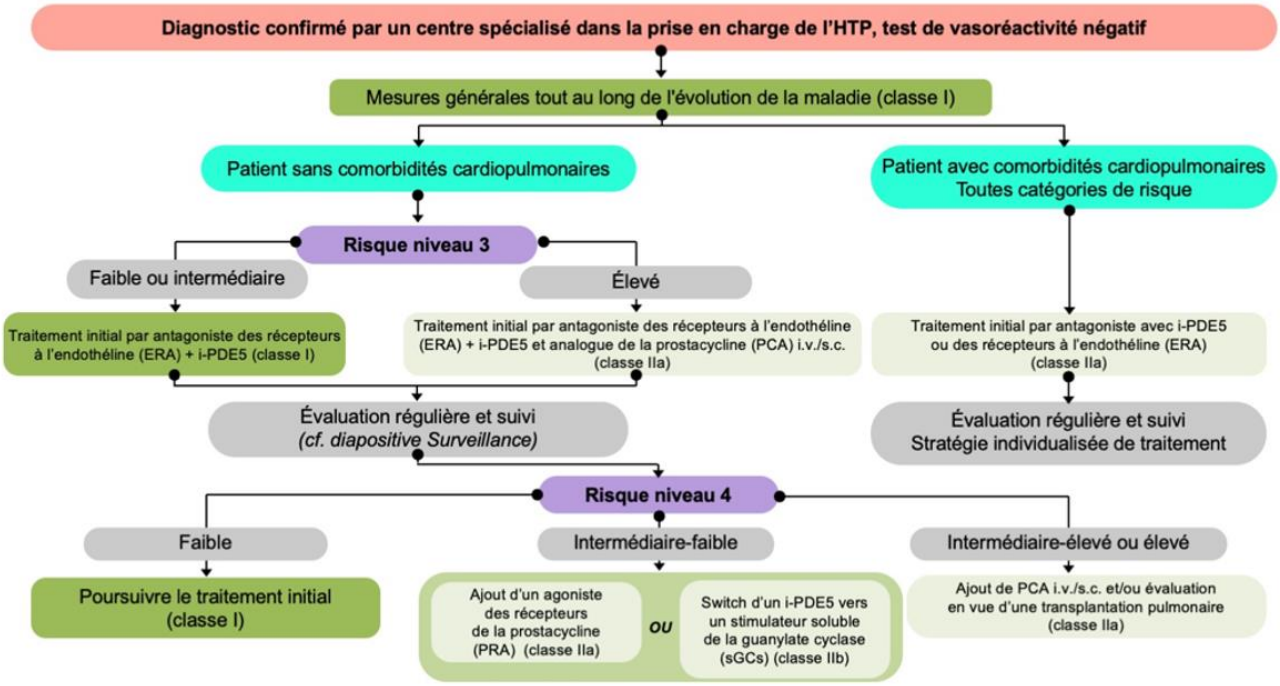


Figure 1 : Algorithme de traitement de référence de l'HTAP selon les recommandation européennes ESC/ERS 2022

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) du sotatercept dans l'indication de l'AMM sont les traitements, utilisés en ajout à d'autres traitements de l'HTAP, chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, en classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort (résumé au Tableau 1).

➔ **Traitements médicamenteux**

- En ajout à une monothérapie

Les CCP de WINREVAIR (sotatercept) en ajout à une monothérapie standard (antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 chez les patients atteints d'HTAP sont :

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) : bosentan (TRACLEER), ambrisentan (VOLIBRIS) ;
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (iPDE-5) : sildénafil (REVATIO), tadalafil (ADCIRCA) ;
- Stimulateur de la guanylate cyclase (sGC) : riociguat (ADEMPAS)

- Analogues de la prostacycline (PGI2) dans l'HTAP de classe fonctionnelle III uniquement :
  - administrés par voie parentérale : époprosténol (FLOLAN, VELETRI), tréprostinil (REMODULIN) ;
  - par voie inhalée : iloprost (VENTAVIS).

– En ajout à une bithérapie

Il n'existe pas de CCP en ajout à une bithérapie standard (ARE et IPDE5 ou sGC) chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II.

Les comparateurs de WINREVAIR en ajout à une bithérapie standard (ARE et IPDE5 ou sGC) chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle III sont :

- Analogues de la prostacycline (PGI2) :
  - administrés par voie parentérale : époprosténol (FLOLAN, VELETRI), tréprostinil (REMODULIN) ;
  - par voie inhalée : iloprost (VENTAVIS) ;
- Agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline (IP) administré par voie orale : selexipag (UPTRAVI)

– En ajout à une trithérapie

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent en ajout à une trithérapie standard (ARE, IPDE5 ou sGC et PGI2 ou IP) chez les patients atteints d'HTAP en classes fonctionnelles II et III.

Tableau 1 : CCP de WINREVAIR (sotatercept)

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline				
TRACLEER (bosentan) Actelion	Traitement de l'HTAP dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle OMS III.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	Au vu des données disponibles et de l'expérience clinique, la Commission de la transparence considère que TRACLEER apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III.
VOLIBRIS (ambrisentan) GlaxoSmithKline	Seul ou en association, dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par les spécialités VOLIBRIS dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.
Inhibiteurs de la phosphodiestérase				
REVATIO (sildénafil) Pfizer	Traitement de l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par la spécialité REVATIO dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.

	associée à une maladie du tissu conjonctif.			
ADCIRCA (tadalafil) Lilly France	Traitement de l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle II et III, selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivite.	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par la spécialité ADCIRCA dans le traitement de l'HTAP idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.
Stimulateur de la guanylate cyclase				
ADEMPAS (riociguat) Bayer Healthcare	En monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.	23/07/2014	Modéré	Les spécialités ADEMPAS n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de l'HTAP en classe fonctionnelle II ou III, par rapport aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles.
Analogues de la prostacycline				
REMODULIN (tréprostinil) Bioprojet Pharma	Traitement de l'HTAP idiopathique ou à transmission héréditaire dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III selon la New York Heart Association (NYHA).	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par les spécialités REMODULIN dans le traitement de l'HTAP idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.
FLOLAN et ses génériques (époprosténol) GlaxoSmith-Kline	FLOLAN est indiqué dans le traitement au long cours, en perfusion continue, de l'HTAP: – HTAP idiopathique – familiale ou sporadique, – HTAP associée à une collagénose systémique, Chez les patients en stade clinique fonctionnel III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association).	05/01/2011 (réévaluation HTAP)	Important	Compte tenu de l'effet connu et démontré sur la survie, de sa place dans la stratégie thérapeutique notamment chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle IV, la Commission de la transparence considère que FLOLAN apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients atteints d'une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite de classe fonctionnelle III ou IV.
VELETRI (époprosténol) Actelion	VELETRI est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort.	23/07/2014	Important	VELETRI (époprosténol), médicament hybride de FLOLAN et ses génériques, disposant d'une nouvelle formulation galénique assurant une plus longue stabilité de la solution à température ambiante, n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ces spécialités.
VENTAVIS	Traitement de l'HTAP primitive dans le but	05/01/2011	Modéré	La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service

(iloprost) Bayer Healthcare	d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III.	(réévaluation HTAP)		médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par la spécialité VENTAVIS dans le traitement l'HTAP idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.
Agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline				
UPTRAVI (selexipag) Actelion	Traitement au long cours des patients adultes atteints d'HTAP en classe fonctionnelle OMS II-III, soit en association thérapeutique chez les patients insuffisamment contrôlés par un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (iPDE-5), soit en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ces médicaments.	25/10/2017 (inscription)	Faible dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle OMS III, en trithérapie avec un ARE et un iPDE-5 chez les patients insuffisamment contrôlés par ces deux molécules associées, Insuffisant dans les autres indications de l'AMM.	La Commission considère qu'UPTRAVI, en association à un ARE et un IPDE5, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle III. Sans objet dans les autres indications de l'AMM.

➔ **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 partiellement couvert pour les patients ayant une HTAP en classe fonctionnelle (CF) II ou III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. Il persiste néanmoins un besoin à disposer d'alternatives efficaces, bien tolérées et modifiant l'histoire de la maladie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

L'indication revendiquée pour la demande de prise en charge (traitement de l'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) s'adresse à une population plus restreinte que celle incluse dans STELLAR.

Des données de tolérance issues d'une étude de suivi (SOTERIA) et de résultats poolés de différentes études sont également disponibles. Une étude de comparaison indirecte versus selexipag a également été fournie.

3.1.1 Étude STELLAR

Objectif et schéma de l'étude

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

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

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

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

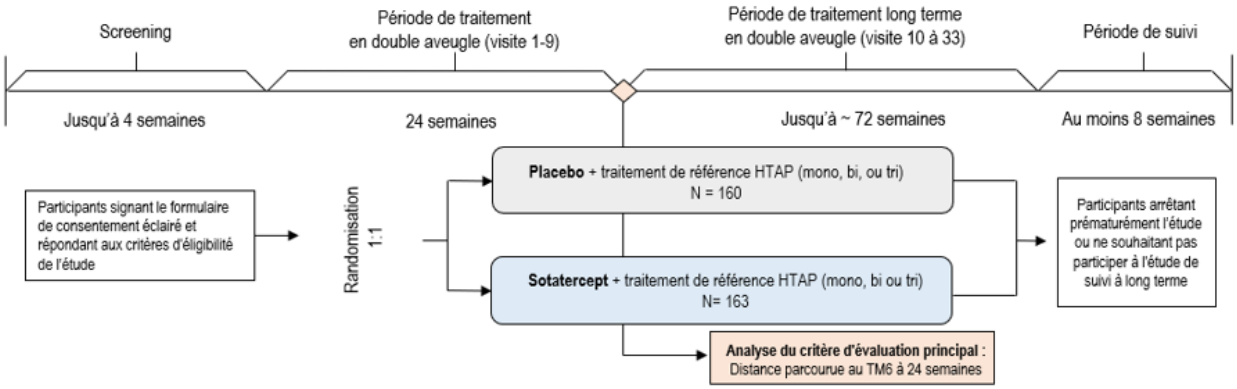
Traitements reçus

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

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

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

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



Critères de jugement

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

Le seuil de différence considéré comme cliniquement pertinent sur le TM6 est de +33 mètres[8].

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été :

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

- Critère composite d'amélioration, défini comme la proportion de patients atteignant l'ensemble des paramètres suivants à la semaine 24 :
  - augmentation de la distance parcourue au test de marche ≥ à 30m,
  - diminution du taux de NT-proBNP ≥30% ou un maintien/atteinte du taux de NT-proBNP < 300 ng/L,
  - amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS ou un maintien en classe fonctionnelle II ;
- Variation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) à la semaine 24 ;
- Variation du taux de N-terminal pro–B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) à la semaine 24 ;
- Amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS à la semaine 24 ;
- Délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou décès évalué par un comité d'adjudication central indépendant, défini par :
  - le décès de toutes causes,
  - l'inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation,
  - la nécessité de débuter un traitement de secours par un traitement de référence de l'HTAP approuvé ou nécessité d'augmenter la dose de la perfusion de prostacycline de 10 % ou plus,
  - la nécessité d'une septostomie atriale,
  - l'hospitalisation liée à une aggravation de l'HTAP (≥24h),
  - la progression de l'HTAP (définie par une dégradation de la classe fonctionnelle de l'OMS et par une détérioration de la distance parcourue au test de marche de 6 min de ≥ 15% par rapport à l'inclusion) ;
- Proportion de patients atteignant ou maintenant un faible score de risque au score de risque français[9] à la semaine 24 ;
- Variation du score de qualité de vie des domaines évaluant les impacts physiques, les symptômes cardiopulmonaires et les impacts cognitifs et émotionnels de l'échelle PAH-SYMPACT.

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

Population de l'étude

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

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

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

[9] Le score de risque français est un outil d'évaluation du risque pronostique qui estime la survie en fonction du nombre de critères présents au diagnostic et atteints à la première réévaluation. Les paramètres évalués sont la classe fonctionnelle OMS, le TM6 et le taux de NT-proBNP. Les recommandations françaises et européennes préconisent l'utilisation du risque pronostic pour évaluer le risque de mortalité estimé à un an et ainsi guider la prise en charge des patients.

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

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

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

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

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

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

Traitement standard	Placebo (N=160) n (%)	Sotatercept (N=163) n (%)	Total (N=323) n (%)
Traitement par prostacyclines			
Oui	117 (73,1)	114 (69,9)	231 (71,5)
– Parentérales (PGI2)	65 (40,6)	65 (39,9)	130 (40,2)
– Orale	37 (23.1)	39 (23,9)	76 (23,5)
– Inhalée	15 (9,4)	10 (6,1)	25 (7,7)
Non	43 (26,9)	49 (30,1)	92 (28,5)
Monothérapie	4 (2,5)	9 (5,5)	13 (4,0)
iPDE5	1 (0,6)	5 (3,1)	6 (1,9)
sGC	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)
ARE	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
Prostacyclines parentérales (PGI2)	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
Bithérapie	55 (34,4)	56 (34,4)	111 (34,4)
ARE + iPDE5	38 (23,8)	36 (22,1)	74 (22,9)

ARE + sGC	2 (1,3)	6 (3,7)	8 (2,5)
ARE + prostacyclines parentérales (PGI2)	3 (1,9)	4 (2,5)	7 (2,2)
ARE + prostacycline inhalée	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,6)
iPDE5 + prostacyclines parentérales (PGI2)	3 (1,9)	5 (3,1)	8 (2,5)
iPDE5 + prostacycline orale	4 (2,5)	3 (1,8)	7 (2,2)
iPDE5 + prostacycline inhalée	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
sGC + prostacyclines parentérales (PGI2)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
sGC + prostacycline orale	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,6)
Trithérapie	101 (63,1)	98 (60,1)	199 (61,6)
ARE + iPDE5 + prostacyclines parentérales (PGI2)	49 (30,6)	45 (27,6)	94 (29,1)
ARE + iPDE5 + prostacycline orale	27 (16,9)	27 (16,6)	54 (16,7)
ARE + iPDE5 + prostacycline inhalée	9 (5,6)	7 (4,3)	16 (5,0)
ARE + sGC + prostacyclines parentérales	8 (5,0)	8 (4,9)	16 (5,0)
ARE + sGC + prostacycline orale	4 (2,5)	9 (5,5)	13 (4,0)
ARE + sGC + prostacycline inhalée	4 (2,5)	2 (1,2)	6 (1,9)

La majorité des patients inclus dans l'étude étaient des femmes (79,3%) et étaient d'origine caucasienne (89,2%).

La quasi-totalité des patients inclus (96%) étaient traités soit par une bithérapie (34,4%) soit par une trithérapie (61,6%), conformément aux recommandations de traitement en vigueur.

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

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population totale, une différence statistiquement significative de la distance médiane de +40,8 mètres (IC95% [27,5 ; 54,1], p<0,001) a été démontrée en faveur de sotatercept au test de marche de six minutes (Tableau 4). La différence de la distance moyenne entre les 2 groupes est de +41,5 m.

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

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

* Médiane de toutes les différences appariées après imputation

** Changement de localisation de Hodges-Lehmann par rapport à l'estimation placebo (médiane de toutes les différences appariées)
ET : Écart-type ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

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

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

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

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

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

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

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

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

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

Dans la population totale, la variation médiane des résistances vasculaires pulmonaires à la semaine 24, par rapport à l'inclusion, a été statistiquement significative en faveur du groupe sotatercept par rapport au groupe placebo avec une diminution médiane des RVP de -234,6 dynes*sec/cm5 (IC95% [-288,37 ; -180.75], p<0.001) à la semaine 24 (Tableau 6).

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

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

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

* Médiane de toutes les différences appariées après imputation

** Changement de localisation de Hodges-Lehmann par rapport à l'estimation placebo (médiane de toutes les différences appariées)
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

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

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

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

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

* Médiane de toutes les différences appariées après imputation
** Changement de localisation de Hodges-Lehmann par rapport à l'estimation placebo (médiane de toutes les différences appariées)
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%.

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

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

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

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

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

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

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

Le nombre de patients décédés ou ayant eu au moins un évènement d'aggravation clinique a été de 9 (5,5 %) dans le groupe sotatercept et de 42 (26,3 %) dans le groupe placebo. Les premiers évènements survenus par ordre de fréquence étaient la nécessité de débuter un traitement de secours par un traitement de référence de l'HTAP approuvé ou nécessité d'augmenter la dose de la perfusion de

prostacycline de 10 % ou plus, la détérioration de l'HTAP, l'hospitalisation liée à l'HTAP, le décès, l'inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation.

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

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

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

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

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

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

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

Qualité de vie

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

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

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

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Étude STELLAR

Les résultats dans la population de patients revendiquée dans le périmètre restreint de l'indication (96% de la population de l'étude) ne sont pas disponibles. Le profil de tolérance décrit ci-dessous est celui rapporté dans la population totale.

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

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

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

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

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

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

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

Les EI télangiectasies étaient le seul événement indésirable d'intérêt particulier.

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

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

3.2.2 Analyse poolée

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

3.3 Autres données

3.3.1 Etude SOTERIA

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

3.3.2 Comparaison indirecte versus selexipag

Les résultats de cette comparaison ne peuvent pas être pris en compte car ils ne sont pas suffisamment robustes en raison des points suivants :

- une sélection de 2 seules études ayant évalué le selexipag (Griphon et Trace) peut être discutée : exclusion de l'essai de phase 2 sur la seule date d'évaluation à S17 (au lieu de S24 ou S26), alors qu'il existe d'autres différences notables entre les essais retenus (par exemple, sur les seuils d'inclusion du test de marche) ;
- des données sur l'efficacité de qualité différente selon les essais pouvant avoir un impact sur les estimations fournies : proportions de données manquantes non rapportées alors que l'analyse principale utilise les cas complets, donc avec un possible biais d'attrition ;
- une approche de Bucher qui ignore les différences entre les essais, qu'il s'agisse de données mesurables des caractéristiques des patients (comme l'âge, la classe OMS), ou non mesurables tels que les périodes (variant de 13 ans, de 2009 à 2022) et sites d'inclusion pouvant interférer avec les prises en charge et l'effet du traitement, alors qu'une comparaison ajustée prenant en compte ces différences (via une comparaison indirecte ajustée par appariement) était possible ;
- des résultats différents selon le critère de jugement et traduisant un bénéfice inconstant selon le critère voire selon l'essai évaluant le selexipag, de faible taille (notamment sur le test de marche, une différence de médiane semblant inférieure au seuil de pertinence clinique de 33 m) ;
- enfin, on peut regretter l'absence de comparaison en termes de qualité de vie ou de tolérance, notamment cardiovasculaire.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

- l'HTAP chez des patients adultes atteints d'HTAP de classe fonctionnelle OMS III ou IV et à haut risque de mortalité ;
- l'HTAP chez des patients adultes atteints d'HTAP à risque intermédiaire ou élevé nouvellement diagnostiqués ;

- l'hypertension pulmonaire pré & post capillaire combinée associée à une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

4. Discussion

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

Remarques sur les patients de l'étude

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

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

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

Au total, WINREVAIR (sotatercept) a démontré sa supériorité par rapport à placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (STELLAR) menée chez 323 atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de l'OMS II ou III :

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

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

- une absence de démonstration robuste sur le seul critère de mortalité ;
- un effet modeste sur la qualité de vie ;
- une tolérance avec un risque de 20% d'événements liés au traitement, notamment de sensations vertigineuses, épistaxis et télangiectasies ;

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

- des patients ont été rapportés dans des mauvaises strates lors de la randomisation ;
- des données manquantes chez 19 patients (13 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe sotatercept), entraînant une possible surestimation des différences observées ;
- du faible recul concernant à la fois l'efficacité et la tolérance (médiane de suivi de 8 mois pour l'analyse principale) ;
- des valeurs manquantes supposées corrélées aux données observées, sans que cela puisse être vérifié ;
- de nombreuses déviations majeures au protocole, en lien avec le traitement ou les visites manquées (notamment la mesure du critère de jugement chez 14% des inclus) : 73 (44,8%) patients du groupe sotatercept et 66 (41,3%) patients du groupe placebo ;
- du calcul de l'effectif fondé sur une différence attendue de 25 m entre les groupes alors que la différence minimale cliniquement pertinente est de 33 m[11] ;
- de la place seulement en 4e position du critère de jugement secondaire concernant l'amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS alors qu'il s'agit du seul critère secondaire à avoir été pris en compte pour le contrôle des risques d'erreur de type II.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, du faible recul en efficacité et en tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations françaises (2020) :

- Chez les patients à faible risque de décès à un an, les ARE ou les iPDE-5 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 comprenant l'époprosténol IV est recommandée.

Selon les recommandations européennes (2022) :

- 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.

La monothérapie par ARE ou iPDE-5 n'est préconisée que par les recommandations françaises chez les seuls patients à faible risque. Compte tenu de cette préconisation limitée, de la faible proportion en monothérapie (4%) dans l'étude STELLAR, la place de WINREVAIR (sotatercept) chez les patients à faible risque traités en monothérapie par ARE ou iPDE-5 est réduite.

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

WINREVAIR (sotatercept) doit être utilisé chez les patients atteints d'HTAP déjà traités par un traitement standard.

Compte-tenu de :

- La prise en charge thérapeutique actuelle et de ses limites en termes d'efficacité et de tolérance ;
- du mécanisme d'action de WINREVAIR (sotatercept) dans un contexte thérapeutique où il est important de cibler plusieurs voies physiopathologiques ;
- de l'efficacité démontrée du sotatercept dans l'étude STELLAR notamment sur le test de marche à 6 minutes ;
- de son profil de tolérance en ajout aux autres médicaments de l'HTAP ;

WINREVAIR (sotatercept) est un traitement de 1ère intention, chez les patients adultes atteints d'HTAP, en classe fonctionnelle OMS II ou III, en association à un traitement standard.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont ceux cités au paragraphe 2.2 (cf. résumé au Tableau 1).

5.3 Service Médical Rendu

- L'HTAP est une maladie pulmonaire rare, pouvant engager le pronostic vital, caractérisée par une augmentation des pressions artérielles pulmonaires et pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque droite. L'asthénie, la dyspnée d'effort progressive, les douleurs thoraciques et les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents.
- La spécialité WINREVAIR (sotatercept) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de WINREVAIR (sotatercept) est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 5.2).
- Il s'agit d'un traitement de 1ère intention (cf. paragraphe 5.1) chez les patients adultes ayant une HTAP, en classe fonctionnelle OMS II ou III, en association à un traitement standard de l'HTAP dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison d'un impact démontré sur la morbidité ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison de l'absence de démonstration d'impact sur la mortalité ;
- de la démonstration d'un impact sur la qualité de vie
- de l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins ;

WINREVAIR (sotatercept) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par WINREVAIR (sotatercept) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de WINREVAIR (sotatercept) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de l'efficacité de WINREVAIR (sotatercept) versus placebo dans une étude randomisée, en double aveugle chez des patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, en ajout à un traitement standard (monothérapie, bithérapie ou trithérapie) :
- sur un critère de jugement cliniquement pertinent, test de marche de 6 minutes, critère de jugement principal ;
- une efficacité sur ce critère de +40,8 mètres, IC95% [27,5 ; 54,1], p<0,001) entre les 2 groupes ;
- une amélioration observée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment :
  - de la capacité fonctionnelle évaluée à la semaine 24 sur le changement de classe fonctionnelle de l'OMS (29,4% des patients du groupe sotatercept versus 13,8% du groupe placebo, p<0,001) ;
  - du risque de morbi-mortalité évalué à la semaine 24, sur un critère composite d'amélioration de la maladie (38,9% des patients du groupe sotatercept versus 10,1% du groupe placebo, p<0,001), sur le délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou décès (HR : 0,163, IC95% [0,076 ; 0,347], p<0,001) et sur l'atteinte ou le maintien d'un faible score de risque au score de risque français (39,5% des patients du groupe sotatercept versus 18,2% du groupe placebo, p<0,001) ;

mais avec les limites suivantes :

- une absence de démonstration robuste sur le seul critère de mortalité ;
- un effet modeste sur la qualité de vie ;
- une tolérance avec un risque de 20% d'événements liés au traitement, notamment de sensations vertigineuses, épistaxis et télangiectasies et 3% d'événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement ;
- des patients ont été rapportés dans des mauvaises strates lors de la randomisation ;
- des données manquantes chez 19 patients (13 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe sotatercept), entraînant une possible surestimation des différences observées ;
- du faible recul concernant à la fois l'efficacité et la tolérance (médiane de suivi de 8 mois pour l'analyse principale) ;
- des valeurs manquantes supposées corrélées aux données observées, sans que cela puisse être vérifié ;
- de nombreuses déviations majeures au protocole, en lien avec le traitement ou les visites manquées (notamment la mesure du critère de jugement chez 14% des inclus) : 73 (44,8%) patients du groupe sotatercept et 66 (41,3%) patients du groupe placebo ;

- du calcul de l'effectif fondé sur une différence attendue de 25 m entre les groupes alors que la différence minimale cliniquement pertinente est de 33 m[12] (cette valeur a été établie en 2023, soit après le début de l'étude clinique) ;
- de la place seulement en 4e position du critère secondaire concernant l'amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS alors qu'il s'agit du seul critère secondaire à avoir été pris en compte pour le contrôle des risques d'erreur de type II ;

la Commission considère que WINREVAIR (sotatercept) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 5.2).

5.5 Population cible

La population cible de WINREVAIR (sotatercept) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'HTAP, en classe fonctionnelle OMS II ou III, recevant un traitement standard de l'HTAP dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

En cohérence avec les recommandations européennes qui préconisent un traitement par une bithérapie ou une trithérapie d'emblée, la population cible de l'indication de l'AMM est similaire à celle dans le périmètre d'indication revendiquée.

Selon les données issues du registre de l'HTAP, il y aurait entre 3 193 à 4 000 cas de patients atteints d'une HTAP en France[13]. Ces valeurs sont en cohérence avec une analyse sur la base du Système National des Données de Santé (SNDS) : 3 536 patients adultes vivants étaient atteints d'HTAP en France en 2021, dont 3 259 cas prévalents et 277 cas incidents au cours de l'année.

D'après une étude internationale[14] sur la répartition par classe fonctionnelle, 39% des cas prévalents devraient présenter une CF II et 55% une CF III. Parmi les cas incidents, d'après cette étude, 27% des cas incidents devraient présenter une CF II et 63% une CF III.

Compte tenu de l'absence de données épidémiologiques robustes sur l'HTAP et ses classes fonctionnelles en France, on peut néanmoins estimer le nombre de patients prévalents de classe II ou III à 3 063 patients et le nombre de cas incidents à 249 patients.

Conclusion

La population cible donc est estimée à 3 312 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

[12] Moutchia J. Minimal clinically important difference in the 6-minute-walk distance for patients with pulmonary arterial hypertension. 2023.Am J Respir Crit Care Med(207):1070-9.
[13] Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(9):1023-30
[14] Muller A. Real-World Management of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from EXPOSURE. Adv Ther.2024. 1103-1119.

6. Annexe

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

Facteur pronostique (mortalité estimée à 1 an)	**Risque faible (< 5%)**	**Risque intermédiaire (5-10%)**	**Risque élevé (> 10 %)**
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Non	Non	Oui
Aggravation des symptômes	Non	Lente	Rapide
Syncopes	Non	Occasionnelles	Fréquentes
Classe fonctionnelle NYHA	I-II	III	IV
Distance parcourue lors du TM6	> 440 m	165 à 440 m	< 165 m
Épreuve fonctionnelle à l'exercice (EF-X)	Pic VO_2 > 15 ml/mn/kg (> 65 % de la valeur prédite) Pente V_E/VCO_2 < 36	Pic VO_2 entre 11 et15 ml/mn/kg (35-65 % de la valeur prédite) Pente V_E/VCO_2 entre 36 et 44,9	Pic VO_2 < 11 ml/mn/kg (<35 % de la valeur prédite) Pente $V_E/VCO_2 \geq 45$
BNP ou NT-pro-BNP	< 50 ng/l < 300 ng/l	50 à300 ng/l 300 à1400 ng/l	> 300 ng/ > 1400 ng/l
Echocardiographie ou IRM cardiaque	Surface OD < 18 cm^2 Absence d'épanchement péricardique	Surface OD entre 18 et 26 cm^2 Epanchement péricardique absent ou minime	Surface OD > 26 cm^2 Épanchement péricardique
Cathétérisme cardiaque droit	POD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/mn/m^2 SvO_2 > 65 %	POD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/mn/m^2 SvO_2 60-65 %	POD > 14 mmHg IC < 2,0 l/mn/m^2 SvO_2 < 60 %

© Haute Autorité de santé – mai 2025