

Décision n°2024.0100/DC/SEM du 11 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SOTATERCEPT (sotatercept)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 11 avril 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire MSD France pour la spécialité SOTATERCEPT (sotatercept) reçue le 15 novembre 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 24 et 27 novembre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 28 novembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 décembre 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 17 janvier 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 1^{er} mars 2024 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 25 mars 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 mars 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **SOTATERCEPT (sotatercept)** dans l'indication « traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, 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. ».

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

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

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

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'incidence annuelle moyenne s'élève à 2,4 cas par million d'habitants en France, et que la prévalence s'élève à 15 à 55 cas par million d'habitants en Europe, respectivement selon les registres de l'HTAP français et européens.

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.

- Il n'existe pas de traitement(s) approprié(s) dans l'indication considérée dans la mesure où 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.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitements appropriés.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge de l'HTAP à ce stade de la maladie, que ce soit en matière d'efficacité (y compris de qualité de vie) et de tolérance. En effet, la supériorité du SOTATERCEPT (sotatercept) par rapport au placebo a été démontrée dans une étude randomisée, en double aveugle (STELLAR) menée chez 323 patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, sur le test de marche à 6 minutes – critère de jugement principal cliniquement pertinent - (+40,8 mètres, IC95% [27,5 ; 54,1], p<0,001) dans la population totale de l'étude (il est cependant à noter que la population revendiquée dans le cadre de la demande d'accès précoce représente un tiers de la population totale de l'étude). Le plan de développement est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et il comble un besoin médical non couvert.

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

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

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

du laboratoire MSD France

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

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

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 avril 2024.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sotatercept

**SOTATERCEPT 45 mg et
60 mg,****poudre et solvant pour solution injectable****Accès précoce pré-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024**

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

Synthèse

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

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

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

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

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

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(s) approprié(s) dans l'indication considérée dans la mesure où :

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

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

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

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

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.1.1 Étude STELLAR	8
3.2 Profil de tolérance	15
3.3 Modification du parcours de soins	16
3.4 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	19
5.2 Absence de traitement approprié	19
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	19
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	20
5.5 Recommandations	20
6. Annexes	21

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

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication sollicitée par le laboratoire : « 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 (sGC) et un analogue parentéral de la prostacycline. »</p> <p>L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 25/03/2024) :</p> <p>« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire * (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue de la prostacycline par voie parentérale.</p> <p>* 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».</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>sotatercept (code ATC non encore attribué)</p> <p>Sotatercept 45 mg poudre et solvant pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 seringue doseuse graduée de 0,1 mL, 1 adaptateur pour flacon, 1 aiguille pour injection et 3 tampons alcoolisés (CIP : non disponible). <p>Sotatercept 60 mg poudre et solvant pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte de 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 seringue doseuse graduée de 0,1 mL, 1 adaptateur pour flacon, 1 aiguille pour injection et 3 tampons alcoolisés. (CIP : non disponible).
Laboratoire	MSD France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Sotatercept ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce</p> <p>Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.</p>
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – Statut particulier <p>Médicament orphelin (9 décembre 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statut PRIME de l'EMA
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose cible de Sotatercept est de 0,7 mg/kg administrée toutes les 3 semaines.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au projet de RCP.</p>
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)
Autres indications de l'AMM	<p>Le libellé de l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce a un périmètre restreint par rapport au libellé qui a été soumis à l'EMA le 4 octobre 2023 :</p> <p>« Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle OMS II ou III, recevant un traitement de référence de l'HTAP dans le but d'améliorer la capacité à l'effort, l'état clinique et la classe fonctionnelle OMS et retarder la progression de la maladie en réduisant le risque de décès et d'hospitalisation.</p> <p>L'efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'HTAP idiopathique, héréditaire, associée à une connectivite, induite par des médicaments ou toxines, ou associée à une cardiopathie congénitale simple corrigée. ».</p> <p>Le sotatercept n'a pas fait l'objet d'un accès compassionnel dans l'indication précitée.</p>
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption: 27 mars 2024. – Contributions de parties prenantes : Association HTaP France (contribution écrite) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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

L'HTAP est une maladie vasculaire pulmonaire chronique grave, évolutive et invalidante, qui entraîne une détérioration progressive de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie et engage le pronostic vital des patients¹.

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

¹ 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.

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 français² et européens³.

2.2 Prise en charge actuelle

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) »⁴ de la Haute Autorité de Santé ;
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2022)⁵ 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 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 (PGI₂) : époprosténol (FLOLAN), tréprostinil (REMODULIN), iloprost (VENTAVIS),
 - un agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline (IP) : selexipag (UPTRAVI).

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

² Humbert, M., et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med.2006.173:1023-30.

³ 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.

⁴ Hypertension artérielle pulmonaire. Haute Autorité de Santé 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167172/fr/hypertension-arterielle-pulmonaire

⁵ Humbert, M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J.2023.61, 2200879.

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 10 : critères d'évaluation pronostiques (selon les recommandations ERS/ESC) en annexe).

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

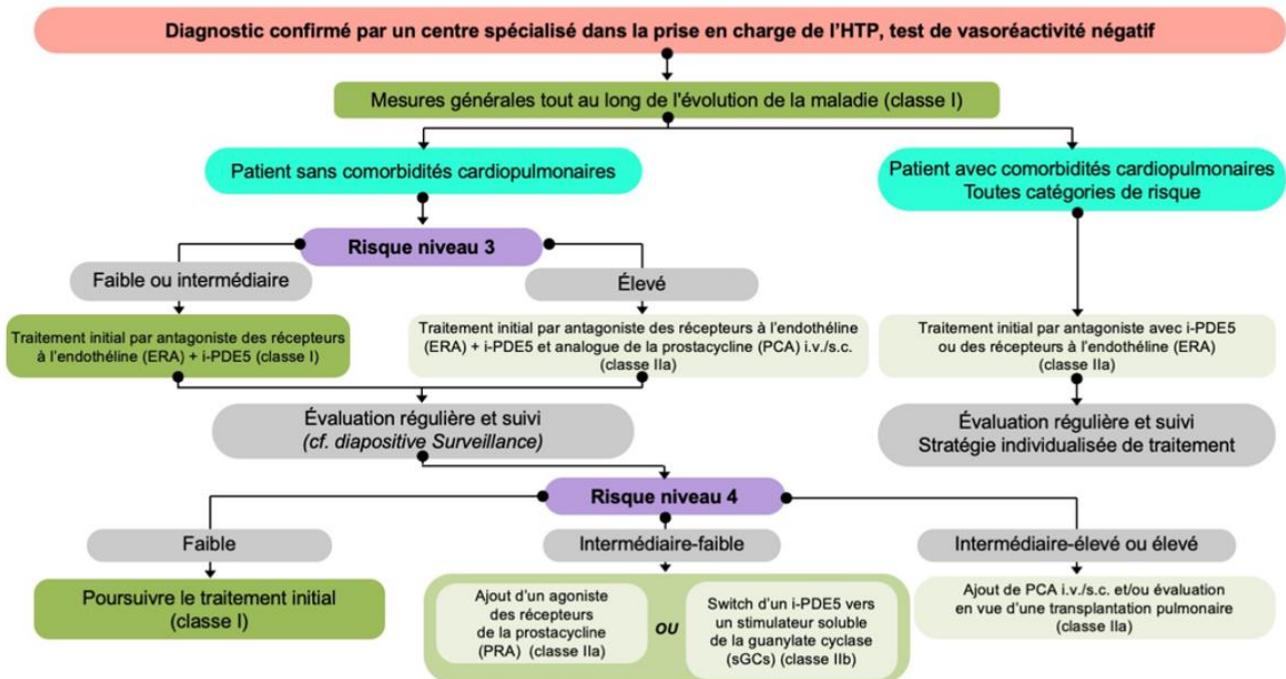


Figure 1 : Algorithme de traitement de référence de l'HTAP selon les recommandations européennes ESC/ERS 2022

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents du sotatercept dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce seraient les traitements chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, en classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, recevant un traitement de référence de l'HTAP en trithérapie incluant un ARE et un iPDE-5 ou un stimulateur de la sGC, et un PGI2, et qui ne répondent pas suffisamment à ces traitements.

Il n'existe pas de médicament ayant cette indication.

➔ 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 les patients ayant une HTAP, en classe fonctionnelle de l'OMS II ou III, et qui reçoivent déjà une trithérapie incluant un ARE et un iPDE-5 ou un stimulateur de la sGC et un PGI2, et qui ne répondent pas suffisamment à ces traitements.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

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

3.1.1 Étude STELLAR

Objectif et schéma de l'étude

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

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

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

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

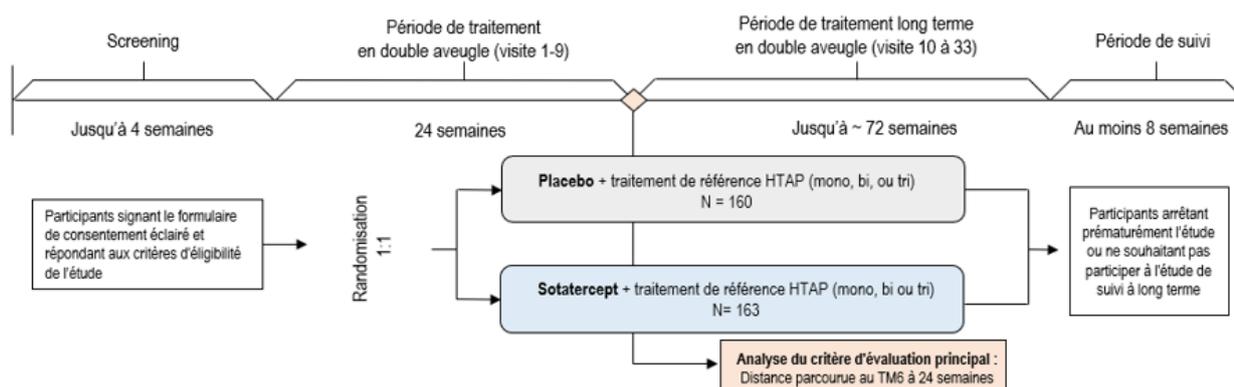
Traitements reçus

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

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

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

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



Critères de jugement

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

Le seuil de différence considéré comme cliniquement pertinent sur le TM6 est de +33 mètres⁶.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été :

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

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

Population de l'étude

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

- HTAP idiopathique
- HTAP héréditaire

⁶ 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.

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

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

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

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion – (Population FAS) – Étude STELLAR

Paramètres		Placebo N	Sotatercept N	Total N
Population totale		160	163	323
Age, années – Moyenne (ET)		48,3 (15,5)	47,6 (14,1)	47,9 (14,8)
Sexe féminin, n (%)		127 (79,4)	129 (79,1)	256 (79,3)
Poids, kg – Moyenne (ET)		72,8 (17,64)	71,8 (19,0)	72,3 (18,32)
Durée depuis le diagnostic HTAP, années – Moyenne (ET)		8,3 \pm 6,7	9,2 \pm 7,3	8,8 \pm 7,0
Classification HTAP, n (%)	Idiopathique	106 (66,3)	83 (50,9)	189 (58,5)
	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)
Traitement de l'HTAP, n (%)	Traitement par analogue parentéral de la prostacycline	64 (40,0)	65 (39,9)	129 (39,9)
	Monothérapie	4 (2,5)	9 (5,5)	13 (4,0)
	Bithérapie	56 (35,0)	56 (34,4)	112 (34,7)
	Trithérapie	100 (62,5)	98 (60,1)	198 (61,3)
	Trithérapie incluant un analogue parentéral de la prostacycline	56 (35)	53 (32,5)	109 (33,7)
Analogue de la prostacycline par perfusion, n (%)		65 (40,6)	65 (39,9)	130 (40,2)
Distance parcourue au TM6, m – Moyenne (ET)		407,0 \pm 78,2	398,5 \pm 83,5	402,7 \pm 80,9

Population sous trithérapie

La répartition des patients sous trithérapie incluant un analogue parentéral de la prostacycline est la suivante (Tableau 2) :

Tableau 2 : Répartition des patients sous trithérapies

	Placebo N = 56	Sotatercept N= 53	Total N = 109
ARE + sGC + Prostacycline	8	8	16
ARE + PDE5i + Prostacycline	48	45	93

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population totale, plus large que la population revendiquée dans la demande d'accès précoce, une différence statistiquement significative de la variation médiane du test de marche de six minutes de +40,8 mètres (IC95% [27,5 ; 54,1], p<0,001) a été démontrée en faveur de sotatercept (Tableau 3).

La mesure du TM6 est absente pour 13 patients dans le groupe placebo et pour 6 dans le groupe sotatercept. À noter des imputations simples des variations absentes à -1000 m et -2000 m chez les malades dont la valeur manquante était liée respectivement à une progression non fatale ou un décès.

Les résultats dans la population revendiquée dans la demande d'accès précoce, disponibles dans un sous-groupe de patients sous trithérapie, sont présentés à titre informatif car de nature exploratoire. L'analyse dans ce sous-groupe n'était pas prévue au protocole. Dans cette sous-population, pour les patients recevant une trithérapie incluant un analogue parentéral de la prostacycline, il a été rapporté une médiane des différences appariées de 42,8 mètres. Aucune analyse de sensibilité aux données manquantes n'a été fournie dans cette sous-population.

Tableau 3. 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)
Données manquantes	13	6
Population recevant une trithérapie incluant un analogue parentéral de la prostacycline à l'inclusion (population revendiquée)	56	53
À l'inclusion		
Médiane	447,0	422,0

Min ; Max	151,5 ; 514,5	188,0 ; 494,5
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)	2.2 (1.1, 2.8)	35.0 (34.5, 35.5)
Hodges-Lehmann Location Shift** (IC à 95 %)		42,8 (21,18 ; 64,45)

* 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%

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

En l'absence d'analyse prévue dans la population revendiquée pour la demande d'accès précoce et donc de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires dans cette population sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

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

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

Dans la population totale, la proportion de patients dans le groupe sotatercept a été atteinte pour 38,9% des patients à la semaine 24 et de 10,1% dans le groupe placebo ($p < 0,001$) (Tableau 4).

L'amélioration simultanée des 3 facteurs de risque est corrélée à une réduction du risque relatif de mortalité de plus de 50%⁷.

Tableau 4. 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 5).

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.

⁷ Hoeper, M. M., et al. Prognostic value of improvement endpoints in pulmonary arterial hypertension trials: A COMPERA analysis. J Heart Lung Transplant.2022.41:971-81.

Tableau 5. 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 6).

Tableau 6. 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 7).

Tableau 7. 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], $p < 0,001$) (Tableau 8).

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

Tableau 8. 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 9).

Une amélioration du score de risque français simplifié est un facteur prédictif de la mortalité et du besoin de transplantation⁸.

Tableau 9. 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

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

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 données 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les résultats dans la sous-population de patients sous trithérapie à l'inclusion et dans la sous-population de patients sous trithérapie incluant un analogue parentéral de la prostacycline à l'inclusion sont homogènes avec le profil de tolérance rapporté dans la population générale.

3.3 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.4 Programme d'études

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

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

4. Discussion

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

Remarques sur les patients de l'étude

Le laboratoire sollicite un accès précoce dans une indication qui ne précise pas le type d'HTAP. Or les patients ayant une HTAP associée à une infection par le VIH, à une hypertension portale, à une schistosomiase, et aux maladies veino-occlusive pulmonaire n'étaient pas inclus dans l'étude.

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

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

La population revendiquée dans la demande d'accès précoce ne correspond pas à une population prédéfinie ni stratifiée lors du tirage au sort mais à un sous-groupe de l'une des 2 strates (trithérapie versus monothérapie/bithérapie). On ne peut donc être assuré d'une répartition homogène des facteurs pronostiques dans les 2 strates de ce sous-groupe : la comparaison de critères de jugement selon la randomisation dans ce sous-groupe expose donc à un biais de confusion.

Les patients sous trithérapie incluant un analogue parentéral de prostacycline à l'inclusion (population revendiquée pour l'accès précoce) représentaient seulement 34% (109/323) de la population totale de l'étude, soit 53 patients sous sotatercept et 56 sous placebo.

Remarques sur le critère de jugement principal

Dans la population revendiquée pour l'accès précoce, on ne dispose que de données exploratoires en l'absence d'analyse prévue dans ce sous-groupe.

Après 24 semaines de traitement, dans la population totale et non celle revendiquée dans le cadre de l'accès précoce, une différence statistiquement significative de la distance médiane de +40,8 mètres (IC95% [27,5 ; 54,1], $p < 0,001$) a été démontrée en faveur de sotatercept par rapport au placebo au test de marche à six minutes.

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 pronostique utilisé pour évaluer le risque de décès à un an du patient mais il ne peut pas être interprété isolément des autres facteurs pronostiques⁹ (notamment classe fonctionnelle et pression artérielle pulmonaire).

Les données sur le critère de jugement principal ont été manquantes chez 6 patients dans le groupe sotatercept et 13 dans le groupe placebo. 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.

Remarques sur les analyses en sous-groupes

Lors des analyses en sous-groupes (notamment le type de traitement mono/bi/trithérapie, prostacyclines ou non, classe fonctionnelle OMS) utilisant des forest plots ; aucun test d'interaction n'a été prévu initialement au protocole.

Dans le **sous-groupe « trithérapie »**, la randomisation stratifiée sur les 2 sous-groupes thérapeutiques (mono/bithérapie versus trithérapie) permet *a priori* l'absence de biais de confusion dans l'estimation de l'effet thérapeutique sur le sous-groupe des trithérapies. Cependant, si l'estimation de l'effet dans ce sous-groupe a été planifiée, plusieurs points modèrent le niveau de preuve :

- aucun contrôle des risques d'erreur (ici erreur de type I du fait du rejet de l'hypothèse nulle) n'a été réalisé dans les analyses multiples, ne mettant donc à l'abri d'un résultat faussement positif.
- le laboratoire mentionne que les patients mal stratifiés au moment de la randomisation ont été analysés selon la strate dans laquelle ils étaient supposés être randomisés. Trois patients ont été randomisés incorrectement selon le traitement de l'HTAP reçu et deux selon la classe fonctionnelle. Cela revient possiblement à perdre le bénéfice de la randomisation sur ces strates et donc introduire un biais de confusion ;
- aucun test d'interaction n'a été réalisé (ni prévu) ; on ne peut donc pas comparer l'effet sur cette strate (trithérapie) par rapport aux autres strates (mono ou bithérapie).

Dans le **sous-groupe de la population revendiquée dans le cadre de l'accès précoce**, défini sans stratification du tirage au sort, on ne peut donc être assuré d'une répartition homogène des facteurs pronostiques dans les deux bras (traité versus placebo) de ce sous-groupe. La comparaison naïve de tout critère de jugement selon la randomisation dans ce sous-groupe expose donc à un biais de confusion, un risque de faux positif lié à la multiplicité des analyses décrites sans contrôle et à son choix a posteriori. **Les résultats ont été présentés à titre uniquement informatif.**

⁹ Humbert, M., et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J.2022.43:3618-731.

Remarques sur la qualité de vie

L'évaluation de la variation du score de qualité de vie PAH-SYMPACT des 3 domaines pré-spécifiés à la semaine 24 par rapport à l'inclusion faisait partie des critères secondaires hiérarchisés.

Il a été mis en évidence une amélioration statistiquement significative du score de qualité de vie PAH-SYMPACT dans les domaines « Impacts physiques » et « Symptômes cardiopulmonaires ». La pertinence clinique des résultats observés n'est pas connue. Aucune amélioration statistiquement significative n'a été mise en évidence sur le domaine « Impacts cognitifs et émotionnels ».

Remarques sur le profil de tolérance

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les céphalées (23,9%), les épistaxis (20,2%) et les sensations vertigineuses (14,7%). Il semblerait que les résultats dans la sous-population de patients sous trithérapie à l'inclusion soient cohérents avec la population totale de l'étude.

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

- sur le test de marche à 6 minutes (+40,8 mètres, IC95% [27,5 ; 54,1], $p < 0,001$), critère de jugement principal ;
- 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, $p < 0,001$) ;
- du profil de tolérance acceptable du sotatercept à ce jour.

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

- la population correspondant à l'indication revendiquée dans le cadre de la demande d'accès précoce ne correspond pas à la population de l'étude ;
- les patients de la population revendiquée pour l'accès précoce représentaient seulement 34% de la population totale de l'étude, soit 53 patients sous sotatercept et 56 sous placebo ;
 - la population correspondante n'est pas stratifiée lors du tirage au sort mais correspond à un sous-groupe de l'une des 2 strates (trithérapie versus monothérapie/bithérapie), ce qui peut conduire à un risque de biais de confusion lors de l'analyse des résultats ;
 - les résultats sur les critères de jugement principal et secondaires sont présentés à titre informatif au regard de l'absence de gestion du risque alpha lors de l'analyse dans ce sous-groupe d'une des strates de l'étude ;
- des patients ont été rapportés dans des mauvaises strates lors de la randomisation ;
- du faible recul concernant à la fois l'efficacité et la tolérance (médiane de suivi de 8 mois pour l'analyse principale) ;
- des données manquantes chez 19 patients (13 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe sotatercept), avec imputation simple sur des valeurs extrêmes entraînant une possible surestimation des différences observées ;

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé 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 SOTATERCEPT (sotatercept) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

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

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

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

5.2 Absence de traitement approprié

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

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

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge de l'HTAP à ce stade de la maladie, que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie) et de tolérance ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical non couvert.

5.5 Recommandations

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

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

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

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

6. Annexe

Tableau 10 : critères d'évaluation pronostiques (selon les recommandations ERS/ESC)

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



1.

SOTATERCEPT_AAP_