

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

CIS : 6 161 589 4 ; 6 140 262 2

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE
SANTÉ
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

**WINREVAIR 45 MG, POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE
WINREVAIR 60 MG, POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE
PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 18 avril 2025, complétée le 25 avril 2025 et le 21 juillet 2025 ;

Nom du demandeur : MSD France

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable
WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable

DCI/nom de code : Sotatercept

Indication thérapeutique revendiquée :

« *Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)* chez les adultes en classe fonctionnelle (CF) IV de l'OMS :*

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

ou

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

ou

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

**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. »*

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable et WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable dans l'indication thérapeutique :

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

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

ou

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

ou

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

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Directeur Europe et
Innovation par interim

Vincent GAZIN
c=FR, o=ANSM, ou=0002
180036113, cn=Vincent GAZIN,
sn=GAZIN,
givenName=Vincent,
serialNumber=2858d69445be6
9622d66031233bb2aed282978
ff, 2.5.4.97=NTRFR-180036113
2025.08.25 16:12:41 +02'00'

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Les spécialités pharmaceutiques WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable et WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 22 août 2024, dans l'indication ; « *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* ».

Une demande d'extension d'indication de ces AMM européennes dans le traitement des adultes en classe fonctionnelle IV de l'OMS, en association à d'autres traitements médicamenteux de l'HTAP (sans critère de restriction), est en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du médicament (EMA).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur dans le cadre de sa demande d'une autorisation d'accès précoce que :

- **au plan de la qualité pharmaceutique :**

Les unités distribuées dans le cadre de l'accès précoce seront des unités issues de lots commerciaux conformes à l'AMM en vigueur. La qualité pharmaceutique de ces médicaments est donc suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients pour une utilisation dans le cadre de l'accès précoce.

- **au plan toxicologique/préclinique :**

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM européenne. Les données non-cliniques sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation de ce médicament dans le cadre de l'indication de l'accès précoce.

- **au plan clinique**

Introduction

En France, en attendant la commercialisation dans le cadre de leurs AMM, les spécialités Winrevair sont aujourd'hui mises à disposition dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication :

« *Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle 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 ;*
- . *ou 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»* (cf ref 1: décision HAS du 23 janvier 2025, 11 avril 2024 et Décembre 2024)

La présente demande d'autorisation d'accès précoce telle que formulée par le laboratoire correspond donc à une extension de la mise à disposition dans le cadre d'un accès précoce chez les patients atteints d'HTAP en classe fonctionnelle de l'OMS IV selon les mêmes critères :

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

Contexte des traitements de la maladie :

A ce jour, les médicaments indiqués dans le traitement de l'HTAP sont les vasodilatateurs inhibiteurs calciques oraux, inhibiteurs des endothélines par voie orale (bosentan, macitentan, ambrisentan), inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 par voie orale (tadalafil, sildenafil), stimulateurs de la guanylate cyclase par voie orale (riociguat), agonistes des récepteurs de la prostacycline par voie orale (selexipag), analogues de la prostacycline par voie injectable (treprostinil, époprosténol) et par voie inhalée (iloprost). Seul l'époprosténol a fait l'objet d'études cliniques chez des patients en classe fonctionnelle IV de l'OMS et est indiqué en associations à d'autres

médicaments de l'HTAP chez les patients en stade sévère à haut risque de mortalité (ref 2: ESC/ERS Guidelines 2022).

Le mécanisme d'action du sotatercept est différent de celui des traitements vasodilatateurs existants. Par son action inhibitrice de la signalisation de l'activine A (surexprimée dans l'HTAP), il cible le déséquilibre de la voie TGF- β en restaurant l'équilibre entre la prolifération vasculaire pulmonaire (médiée par l'activine) et l'antiprolifération (médiée par BMPRII) et agit ainsi sur le remodelage pathologique de la paroi artérielle pulmonaire à l'origine de l'HTAP.

Données cliniques d'efficacité avec le sotatercept fournies à l'appui de la demande :

La demande d'accès précoce chez les patients présentant une HTAP en classe fonctionnelle IV s'appuie sur l'étude ZENITH (MK-7962-006, A011-14) qui est la seule étude clinique conduite par le laboratoire avec sotatercept ayant inclus des patients présentant une HTAP en classe fonctionnelle IV de l'OMS.

L'étude ZENITH est une étude de phase III, randomisée (1:1), contrôlée contre placebo, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sotatercept ajouté à un traitement standard maximal toléré de l'HTAP chez les patients adultes en classe fonctionnelle III ou IV à haut risque de mortalité.

Les critères d'inclusion étaient :

- Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans ;
- Diagnostic par cathétérisme cardiaque droit d'HTAP de groupe 1 selon la classification de l'OMS (idiopathique, héritable, associée à la prise de médicaments ou de toxiques, connectivite, cardiopathie congénitale avec shunt corrigé depuis au moins un an)
- HTAP symptomatique en classe fonctionnelle OMS III ou IV
- Score de risque REVEAL Lite 2 ≥ 9
- Cathétérisme cardiaque droit réalisé pendant la période de screening de 4 semaines documentant des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) ≥ 5 UW et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ou une pression télédiastolique ventriculaire gauche ≤ 15 mmHg ;
- Cliniquement stable et sous traitement standard de l'HTAP maximal toléré (selon l'avis de l'investigateur), en bithérapie ou en trithérapie, à doses stables depuis au moins 30 jours avant l'inclusion.

Le score de risque REVEAL Lite 2 (Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management) est un score validé et préconisé par les recommandations européennes pour estimer le risque de mortalité et guider la prise en charge thérapeutique de l'hypertension pulmonaire. Il utilise 6 variables non-invasives: la classe fonctionnelle de l'OMS, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque, le test de marche de 6 minutes (TM6), le NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) et l'insuffisance rénale (par estimation du débit de filtration glomérulaire). Ce score varie de 1 à 14, le score le plus haut correspondant au risque le plus élevé. Le pronostic de mortalité à 1 an est estimé élevé à partir de la valeur 8 du score (ref 2 ESC/ERS Guidelines 2022).

Les diagnostics d'HTAP associée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'HTAP associée à l'hypertension portale, de maladie veino-occlusive pulmonaire ou hémangiomatose capillaire pulmonaire et toutes causes d'HTAP autres que celles du groupe 1 de la classification ainsi que les atteintes valvulaires mitrales ou aortiques cliniquement significatives, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45 %, des signes évidents d'atteinte capillaire et/ou veineuse et autres comorbidités ou anomalies biologiques significatives; étaient exclus de l'étude.

Le critère de jugement principal était le délai de survenue depuis la randomisation d'un premier événement de morbi-mortalité défini par le décès toute cause confondue, la transplantation pulmonaire ou une hospitalisation d'au moins 24 heures pour aggravation clinique de l'HTAP.

Après la période de screening de 4 semaines, les participants restaient dans la période de traitement en double aveugle jusqu'à ce qu'ils présentent un événement de décès toutes causes, transplantation pulmonaire ou hospitalisation d'au moins 24 heures pour aggravation de l'HTAP.

Le plan d'analyse statistique prévoyait un nombre de 118 de ces premiers événements de morbi-mortalité requis pour l'analyse finale (fin de l'étude) avec une analyse intermédiaire prédéfinie lorsque 50% de ces événements (soit environ 59 événements) auraient été observés et que la durée médiane de suivi des patients serait d'au moins 6 mois.

Les participants ayant présenté un événement d'hospitalisation d'au moins 24 heures pour aggravation de l'HTAP pendant la période de double aveugle, étaient éligibles (après levée de l'aveugle) à entrer dans l'étude de suivi à long terme SOTERIA prévue pour la poursuite du traitement sotatercept avec un suivi pouvant aller jusqu'à 7 ans s'ils le désiraient ou, sinon, à entrer dans une période de suivi sans traitement sotatercept de 8 semaines.

Le schéma posologique utilisé correspondait à celui de l'AMM en vigueur soit 1 injection sous cutanée de 0,3 mg/kg suivi après 3 semaines d'une injection de 0,7 mg/kg (dose cible préconisée) renouvelée toutes les 3 semaines sauf

si des ajustements posologiques étaient nécessaires en fonction de la tolérance conformément aux recommandations figurant dans RCP de l'AMM en cours.

Résultats de l'analyse intermédiaire ayant abouti à l'arrêt de l'étude ZENITH.

Le premier patient a été inclus le 1er décembre 2021, et l'étude a été interrompue prématurément le 25 novembre 2024 pour cause d'efficacité sur recommandations d'un Comité indépendant de surveillance des données suite aux résultats de l'analyse intermédiaire programmée sur les données collectées jusqu'au 26 juillet 2024, date à laquelle les critères de l'analyse intermédiaire définis au protocole étaient atteints (62 premiers événements observés et 8,9 mois de suivis médian).

Ces résultats ont été publiés (ref 3 Humbert 2025) et sont ceux présentés à l'appui de cette demande d'accès précoce.

Cent soixante-douze (172) patients (86 dans le groupe sotatercept et 86 dans le groupe placebo) étaient inclus dans l'étude.

Les types d'HTAP les plus représentés étaient l'HTAP idiopathique (n= 50,0%), l'HTAP associée à une connectivité (27,9%), et l'HTAP héréditaire (10,5%) correspondant à la répartition en France des étiologies de HTAP.

La proportion de patients en classe fonctionnelle OMS III était de 74,4% (n=128) et en IV de 25,6% (n=44).

Le score de REVEAL Lite 2 (critère de stratification de la randomisation) était entre 9 et 10 chez 115 patients (66,9%), ≥11 chez 52 patients (30,2%) et entre 8 et 9 chez 5 patients (2,3%), ce qui représente une population sévère à haut risque de mortalité à un an.

Tous les patients recevaient un traitement standard maximal toléré de l'HTAP en bi (27,9 %) ou trithérapie (72,1 %) à dose stable depuis au moins 30 jours avant l'inclusion comprenant dans 59,3% (n=102) des cas un analogue de la prostacycline par voie parentérale soit n=53 (61, 6%) dans le groupe sotatercept et n= 49 (57%) dans le groupe placebo).

L'analyse intermédiaire montrait après un suivi médian de 8,9 mois, un effet statistiquement significatif et cliniquement pertinent du sotatercept sur le critère principal de jugement principal **avec un hazard ratio de 0,24 (IC95% [0,13 ; 0,43], p<0,001) soit une réduction de 76% de la survenue du premier événement de morbi-mortalité** (décès toutes causes, transplantation pulmonaire ou une hospitalisation d'au moins 24 heures pour aggravation clinique de l'HTAP).

Moins de patients avaient eu 1 des 3 événements en tant que premier événement répondant au critère de jugement principal dans le groupe sotatercept (n=15 [17,4%]) comparativement au groupe placebo (n= 47 [54,7%]) consistant en majorité à des hospitalisations pour aggravation clinique de l'HTAP. Ainsi, parmi ces 62 premiers événements du critère de jugement principal, on comptait : 8 (9, 3%) hospitalisations dans le groupe sotatercept et 43 (50,0%) dans le groupe placebo.

Le nombre de transplantation pulmonaire en tant que 1er événement était de 1 dans chaque groupe mais le nombre global durant l'étude ZENITH était plus important dans le groupe placebo n= 6 (7%) que dans le groupe sotatercept n= 1 (1,2%).

Le nombre de décès en tant que 1er événement apparaît plus important dans le groupe sotatercept (n= 6 décès [7%] que dans le groupe placebo (n= 3 décès [3, 5%]) mais le décompte global des décès survenus après le premier événement pendant la période d'analyse dans l'étude ZENITH était en fait plus faible dans le groupe sotatercept n= 7 (8,1%) que dans le groupe placebo n= 13 (15,1%).

Le seuil de signification statistique (test unilatéral pré-spécifié au protocole, p = 0,0021) n'a pas été atteint dans l'analyse de la survie globale qui était le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, ce qui invalide l'analyse statistique des critères secondaires bien qu'apparaissant tous numériquement globalement en faveur de sotatercept (sauf pour l'index cardiaque pour lequel il n'est pas observé de différence entre les 2 groupes).

Analyse en sous-groupes chez les patients en classe fonctionnelle IV de l'étude ZENITH :

Une analyse post hoc réalisée dans les sous-groupes de classe fonctionnelle III et IV est fournie dans le dossier à l'appui de la demande d'accès précoce chez les patients en classe fonctionnelle IV. L'effectif du sous-groupe de classe fonctionnelle IV était limité comprenant seulement 44 patients au total (soit 25,6% de la population globale de l'étude) dont 20 (23,3%) dans le groupe sotatercept et 24 (27,9%) dans le groupe placebo.

Les résultats présentent un effet statistiquement significatif du sotatercept sur le critère principal de jugement avec un hazard ratio du même ordre de grandeur que dans la population globale et que dans le sous-groupe des patients en classe fonctionnelle III; ainsi qu'un profil des critères secondaires superposable à celui observé dans la population globale.

Néanmoins, l'analyse spécifique du sous-groupe CF IV, bien qu'explicitement pré-spécifiée dans le plan d'analyse statistique et cohérente avec les résultats dans la population globale n'a cependant pas bénéficié d'un ajustement formel du risque alpha, n'étant pas incluse dans la stratégie hiérarchique de test.

L'effet du traitement était cohérent dans tous les sous-groupes analysés notamment pour la comparaison entre les sous-groupes bi et trithérapie associées ainsi que dans la comparaison entre les sous-groupes absence ou présence de traitement par prostacycline par voie parentérale,

Données de sécurité :

L'expérience clinique internationale acquise depuis l'octroi des AMM de Winrevair rapporte la tolérance acceptable de ces spécialités au travers des essais cliniques, de la littérature disponible et des rapports périodiques de pharmacovigilance.

Les principaux effets indésirables identifiés sont : télangiectasies, augmentation de l'hémoglobine, thrombocytopénies, saignements le plus souvent modérés (épistaxis, gingivaux). Les patients présentant des saignements graves (hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes) rarement rapportés étaient plus susceptibles d'être traités par prostacycline et/ou par anticoagulants et/ou présentaient un faible nombre de plaquettes dans le sang. Sont également rapportés : augmentation de la pression artérielle systémique et réactions au point d'injection, vertiges, céphalée, diarrhée.

Dans l'étude ZENITH, à la date de clôture des données du 26 juillet 2024, avec une exposition médiane de 322 jours (min-max : 194,0 – 504,0), il n'a pas été identifié de nouveaux effets indésirables imputables au sotatercept. L'incidence des effets indésirables observés était globalement supérieure à celle observée dans l'étude STELLAR, en lien avec l'état plus avancé de la maladie dans la population étudiée dans l'étude ZENITH. Il n'a pas été relevé d'interactions avec les traitements vasodilatateurs concomitants. Aucun patient du groupe sotatercept n'a arrêté le traitement de l'étude en raison d'un effet indésirable. Aucun des décès rapportés dans chacun des 2 groupes n'a été considéré par les investigateurs comme lié au traitement.

Les modalités d'emploi du produit, mises en garde et précaution d'emploi pour la surveillance et la gestion des effets indésirables (notamment adaptation de posologie en cas d'augmentation de l'hémoglobine ou thrombopénie) sont clairement établies dans le résumé des caractéristiques du produit des AMM européennes.

Discussion du rapport bénéfice/risque :

Le critère de jugement principal choisi dans l'étude ZENITH assure une évaluation de l'effet du traitement sur des paramètres robustes de morbi-mortalité, indicateurs de pronostic, que sont le décès toute cause confondue, la transplantation pulmonaire et une hospitalisation d'au moins 24 heures pour aggravation clinique de l'HTAP, dont la fréquence de survenue à court terme dans la population d'HTAP sévère permet une comparaison fiable en terme d'efficacité.

L'étude a été arrêtée prématurément pour cause d'efficacité sur les recommandations du comité de surveillance qui soulevait la question du caractère non éthique de la poursuite d'un groupe placebo au vu des résultats de l'analyse intermédiaire programmée et prédéfinie au protocole. L'effet observé sur le critère principal était principalement lié à la plus grande fréquence des hospitalisations survenues dans le groupe placebo, ce qui, de façon naturelle, est l'évènement le plus attendu à court terme précédant le décès et la transplantation pulmonaire. Le décompte global des 2 autres paramètres qu'étaient décès et transplantations pulmonaires survenus pendant la durée de l'étude montrait également moins d'évènements dans le groupe sotatercept.

L'analyse post hoc en sous-groupe dans la population des patients en classe IV présentée par le laboratoire pour documenter la population concernée par l'extension d'indication dans la présente demande d'autorisation d'accès précoce, a retrouvé un résultat du même ordre de grandeur que dans la population générale et que dans le sous-groupe de la classe III sur le critère principal. Néanmoins, l'analyse statistique fournie dans ce sous-groupe de classe fonctionnelle IV peut être critiquable dans la mesure où elle n'était pas contrôlée pour l'inflation du risque d'erreur de type I. En outre, les données dans ce sous-groupe sont limitées sur un faible effectif de 44 patients au total, ce qui implique une puissance statistique limitée et un intervalle de confiance relativement large sans toutefois remettre en cause la signification statistique de l'effet observé. Malgré ces limitations, les données dans ce sous-groupe fournissent un signal robuste et pertinent cliniquement dans la population ciblée.

Les résultats globaux de l'étude ZENITH corroborent le bénéfice chez les patients en classe fonctionnelle IV dans la mesure où le score de REVEAL Lite2 indicateur reconnu et validé en tant qu'indicateur permettant d'estimer le risque de mortalité à 1 an, était élevé (≥ 9) chez 98% des patients inclus dans l'étude, ce qui définit une population globale avec un pronostic des plus sévères dont font partie les patients évalués en classe fonctionnelle IV de l'OMS.

En outre, il est également noté que l'effet cohérent observé entre les sous-groupes en fonction de la thérapie associée suggère que, par son mécanisme d'action différent de celui des vasodilatateurs, sotatercept ajoute un effet bénéfique même chez les patients recevant un traitement standard maximal toléré stable.

L'arrêt prématuré de l'étude ZENITH a réduit la durée de suivi ce qui limite l'évaluation à long terme de la survenue des événements ultérieurs et l'effet à long terme du traitement, réduisant également la puissance statique pour tester les critères secondaires, notamment la survie globale et la survie sans transplantation. Toutefois, au vu des observations à ce stade sur la période évaluée, un ralentissement de l'évolution vers l'aggravation de la maladie HTAP est fortement présumé et attendu avec sotatercept justifiant son utilisation en association aux traitements vasodilatateurs standards, chez les patients sévèrement atteints; la cinétique d'évolution vers l'aggravation étant très rapide à ce stade de la maladie.

Au total, la démonstration de l'efficacité de sotatercept en association avec d'autres traitements de l'HTAP chez les patients de classe fonctionnelle IV peut être considérée comme établie.

Au plan de la sécurité, le profil de tolérance de sotatercept apparaît acceptable et les effets indésirables sont gérables dans le respect des recommandations préconisées dans le résumé des caractéristiques du produit.

- Conclusion

L'étude ZENITH montrant un effet significatif en termes de morbi-mortalité et le profil de tolérance acceptable du sotatercept permettent de fortement présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable de ce médicament en association avec les traitements vasodilatateurs standards de l'HTAP chez les patients en classe fonctionnelle IV de l'OMS dans le but de réduire la morbi-mortalité.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments « WINREVAIR 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable » et « WINREVAIR 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable » dans l'indication thérapeutique revendiquée par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'accès précoce :

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

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

ou

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

ou

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

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition dans le cadre de l'AAP des conditionnements de l'AMM, accompagnés systématiquement de la notice papier telle que validée dans le cadre de l'AAP afin que chaque boîte utilisée dans ce cadre dispose de cette notice adaptée.

Références :

. 1. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3508336/fr/winrevair-sotatercept

. 2. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Humbert M Eur Heart J. 2022(43):3618-731.

. 3. Humbert M, and al Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. N Engl J Med. 2025 May 29;392(20):1987-2000.