

Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce SOTATERCEPT MSD France

Rapport n° 1 - Période du 11/04/2024 au 01/10/2024

1- Introduction

Le 11/04/2024, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament SOTATERCEPT MSD France (Sotatercept), poudre et solvant pour solution injectable 45mg et 60mg (désigné par Sotatercept dans le reste du texte) 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 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. »*

Le médicament a été mis à disposition dans ce cadre à partir du 3 juin 2024.

La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été soumise à l'EMA le 4 octobre 2023. L'AMM a été octroyée le 22 août 2024 par décision de la Commission Européenne pour le sotatercept sous la dénomination WINREVAIR dans l'indication : « *en association avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), pour le traitement de l'HTAP chez les patients adultes de classe fonctionnelle (CF) II à III de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'exercice.* »

2- Données recueillies

Ce premier rapport couvre la période de recueil de données du 3 juin 2024 au 18 novembre 2024 (5,5 mois) chez les patients présents dans la base de données au 1^{er} octobre 2024 et avec un suivi disponible jusqu'au 18 novembre 2024.

Les données sont collectées lors de l'autorisation d'accès au traitement, au début du traitement, au cours du suivi du traitement (environ toutes les 12 semaines) et éventuellement à l'arrêt définitif du traitement.

S'agissant du premier rapport périodique de synthèse pour l'AP de Sotatercept, les résultats sont présentés pour la période couverte, sans mention sur la période cumulée.

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- Nombre de patients pour lesquels une demande d'AP a été effectuée : 80
- Nombre de patients inclus (patients pour lesquels l'accès au traitement a été accordé) : 79
- Parmi les patients inclus :
 - o Nombre de patients exposés au traitement : 68
 - o Patients non exposés : 5
 - o Patients avec un statut d'exposition inconnu à la date de fin de la période couverte : 6

Parmi les 68 patients exposés, 40 patients (58,8%) avaient une fiche de suivi « Semaine 12 (S12) » complétée et 2 patients une fiche d'arrêt définitif de traitement complétée. Pour ces 42 patients, la durée de suivi médiane sous traitement était de 12,0 semaines (min. : 2,4 ; max. : 15,0). La durée de suivi n'est pas disponible pour 26 patients (38,2% des exposés), parmi lesquels 14 patients n'avaient pas encore atteint la date théorique de suivi à S12.

Deux patients ont eu un report de dose en raison d'une augmentation du taux d'hémoglobine (non considérée comme un événement indésirable). L'un de ces deux patients a connu également une interruption temporaire du traitement pour la même raison. Au moment de l'extraction des données, l'information concernant la reprise ou non du traitement par ce dernier n'était pas disponible.

Caractéristiques générales des patients inclus

L'âge moyen était de 49,8 ans, avec une médiane à 47,6 ans (min : 19,1 ; max : 82,7).

Selon le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) publié par la HAS, aucune information sur le sexe n'a été collectée.

Le poids moyen était de 65,3 kg, avec un poids médian de 61,0 kg (min : 40,0 ; max : 145,0).

Caractéristiques de la maladie des patients inclus

Diagnostic :

- Le délai moyen entre le diagnostic et la demande d'accès au traitement était de 8,7 ($\pm 6,0$) ans dans la population incluse.

Étiologie :

- La plupart des patients présentaient une HTAP idiopathique (n=33, 41,8%) ou héréditaire (n=31, 39,2%).

Classe fonctionnelle de l'OMS :

- Au moment de la demande d'accès au traitement, 46 patients (58,2 %) et 33 patients (41,8 %) de la population incluse présentaient une classe fonctionnelle II ou III de l'OMS, respectivement. Cette proportion n'avait pas changé au moment de l'initiation du traitement.

Tous les patients recevaient un traitement de fond optimisé de l'HTAP. L'association la plus fréquente était l'ARE avec un inhibiteur de la PDE5 et une prostacycline intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC).

Tableau 1 : Caractéristiques de la maladie au moment de la demande d'accès au traitement

	Patients inclus N=79
Délai entre le diagnostic et la demande d'accès au traitement (années), Moyenne (écart-type)	8.7 (± 6.0)
Manquant	0
Étiologie de l'HTAP [n (%)]	
HTAP idiopathique [n (%)]	33 (41.8)
HTAP associée à la prise de médicaments ou de toxiques [n (%)]	4 (5.1)
HTAP héréditaire [n (%)]	31 (39.2)
HTAP associée à une connectivite [n (%)]	9 (11.4)
HTAP associée à une cardiopathie congénitale avec shunt corrigé depuis au moins 1 an [n (%)]	2 (2.5)
Manquant	0

	Patients inclus N=79
Patient sur liste d'attente pour une transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire [n (%)]	1 (1.3)
<i>Manquant</i>	0
Classe fonctionnelle de l'OMS [n (%)]	
II	46 (58.2)
III	33 (41.8)
<i>Manquant</i>	0
Test de marche de 6 minutes (TM6) [mètres] mean (SD)	427.7 (±158.5)
min. ; max.	50.0 ; 671.0
<i>Manquant</i>	0
Bilan biologique	
Prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral (NT-proBNP) [ng/L], médiane (Q1 ; Q3)	392.0 (122.0; 950.0)
<i>Manquant</i>	6
Peptide natriurétique cérébral (BNP) [ng/L], médiane (Q1 ; Q3)	147.5 (54.0; 234.0)
<i>Manquant</i>	73
Évaluation du risque de mortalité estimée à 1 an (stratification du risque à 4 strates selon les recommandations de l'ESC/ERS) [n (%)]	
Risque faible	29 (36.7)
Risque intermédiaire faible	21 (26.6)
Risque intermédiaire élevé	23 (29.1)
Risque élevé	6 (7.6)
<i>Manquant</i>	0
Patient recevant une trithérapie approuvée dans le cadre de l'HTAP [n (%)]	79 (100.0)
<i>Manquant</i>	0
Description [n (%)] :	
ARE + Inhibiteur de la PDE5 + Analogue de la prostacycline par voie intraveineuse	45 (57.0)
ARE + Inhibiteur de la PDE5 + Analogue de la prostacycline par voie sous-cutanée	29 (36.7)
ARE + Stimulateur de la guanylate cyclase soluble + Analogue de la prostacycline par voie intraveineuse	3 (3.8)
ARE + Stimulateur de la guanylate cyclase soluble + Analogue de la prostacycline par voie sous-cutanée	2 (2.5)

	Patients inclus N=79
Manquant	0

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation de Sotatercept pour la période concernée sont décrites ci-dessous (Tableau 2) pour les 40 patients ayant des données à la visite de la 12ème semaine (S12).

Deux patients ont définitivement interrompu leur traitement : l'un a choisi d'arrêter le traitement et l'autre a bénéficié d'une transplantation cardio-pulmonaire. Leur durée moyenne de traitement était de 1,3 ($\pm 1,1$) mois.

Aucun changement dans le schéma thérapeutique du traitement de fond de l'HTAP n'a été rapporté.

Il est à noter qu'il n'est pas possible de comparer les informations présentées ici avec celles de la section « e. Données nationales de pharmacovigilance », car les informations présentées ici proviennent uniquement des fiches de visite reçues par MSD France.

Tableau 2 : Informations sur le traitement - fiches de suivi Semaine 12 (S12) reçues au cours de la période couverte (N=40)

	Patients exposés avec une fiche S12 reçue durant la période concernée N=40
Durée du traitement par Sotatercept (délai entre la première administration du traitement et la dernière injection réalisée durant la période de suivi concernée), en semaines. Médiane (min ; max)	
12.0 (8.9; 13.0)	
Manquant	0
Nombre d'injections depuis la dernière visite	
Moyenne (Ecart-type)	3.7 (± 0.5)
2 [n (%)]	1 (2.5)
3 [n (%)]	10 (25.0)
4 [n (%)]	29 (72.5)
Manquant	0
Nombre d'injections de Sotatercept sous-cutanée 0,3 mg/kg suivant l'initiation du traitement	
Moyenne (Ecart-type)	0.4 (± 0.8)
0 ¹ [n (%)]	30 (75.0)
1 [n (%)]	8 (20.0)
2 [n (%)]	1 (2.5)
4 ² [n (%)]	1 (2.5)

¹ Ce tableau ne présente que les injections qui ont suivi la première administration. Les données de la première injection n'étaient pas recueillies suivant le PUT-RD. Ce nombre correspond donc aux patients qui ont reçu une première injection à 0.3 mg/kg puis qui n'ont plus reçu que des injections à 0.7 mg/kg.

² Un patient n'a reçu que des injections de 0.3 mg/kg par décision du prescripteur.

	Patients exposés avec une fiche S12 reçue durant la période concernée N=40
<i>Manquant</i>	0
Nombre d'injections de Sotatercept sous-cutanée 0,7 mg/kg suivant l'initiation du traitement	
Moyenne (Ecart-type)	3.4 (±0.8)
0 ² [n (%)]	1 (2.5)
2 [n (%)]	2 (5.0)
3 [n (%)]	18 (45.0)
4 [n (%)]	19 (47.5)
<i>Manquant</i>	0
Patients avec au moins un report de dose³ depuis la dernière visite [n (%)]	2 (5.0)
<i>Manquant</i>	0
Si oui, nombre de reports, moyenne (écart-type)	1.0 (±0.0)
<i>Manquant</i>	0
Raison du report de dose (choix multiple pour des reports multiples) [(n %)] :	
Au moins une fois : effet indésirable	0 (0.0)
Au moins une fois : augmentation du taux d'hémoglobine (non considérée comme un événement indésirable)	2 (100.0)
Au moins une fois : diminution des plaquettes (non considérée comme un événement indésirable)	0 (0.0)
Au moins une fois : autre	0 (0.0)
<i>Manquant</i>	0
Arrêt temporaire de traitement⁴ par Sotatercept depuis la dernière visite [n (%)]	1 (2.5)
<i>Manquant</i>	0
Motif d'arrêt temporaire [n (%)]	
Effet indésirable	0 (0.0)
Augmentation du taux d'hémoglobine (non considérée comme un événement indésirable)	1 (100.0)
Diminution des plaquettes (non considérée comme un événement indésirable)	0 (0.0)
Souhait du patient d'interrompre le traitement	0 (0.0)

³ Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit § 4.2.

⁴ Un report de dose ne correspond pas à un arrêt temporaire de traitement.

	Patients exposés avec une fiche S12 reçue durant la période concernée N=40
Autre	0 (0.0)
Manquant	0
Changements dans le schéma thérapeutique depuis le dernier suivi [n (%)]	0 (0.0)
Manquant	0

c. Données d'efficacité

Une fiche de suivi S12 était disponible pour 40 patients.

Les changements majeurs depuis la demande d'accès au traitement déclarés dans le formulaire S12 sont décrits dans le Tableau 3.

Les résultats des événements de morbidité et de mortalité liés à la maladie au cours de la période couverte sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous, avec une seule hospitalisation pour aggravation de l'HTAP (≥ 24 heures). Aucun décès n'est survenu au cours de la période couverte.

Tableau 3: Changements majeurs depuis la demande d'accès au traitement déclarés dans la fiche de suivi S12

Données présentées sous le format n (%)	Patients exposés avec une fiche S12 reçue durant la période concernée N=40
Changements majeurs (biologiques ou cliniques) déclarés depuis la demande d'accès au traitement	
Oui	2 (5.0)
Non	38 (95.0)
Manquant	0
Si oui, cause déclarée :	N=2
Amélioration de l'état du patient [n (%)]	1 (50.0)
Augmentation du taux d'hémoglobine nécessitant un report de dose [n (%)]	1 (50.0)

Tableau 4 : Morbidité et mortalité liées à la maladie au cours de la période couverte

Données présentées sous le format n (%)	Patients exposés avec un fiche S12 reçue durant la période concernée N=40
Tout événement de morbidité et mortalité liés à la maladie	1 (2.5)
Décès	0 (0.0)
Inscription sur la liste des transplantations pulmonaires et/ou cardiaques en raison d'une aggravation	0 (0.0)
Hospitalisation pour aggravation de l'HTAP (≥ 24 heures).	1 (100.0)
Manquant	0

d. Données de qualité de vie

Les scores de qualité de vie sont présentés dans le Tableau 5 ci-dessous. Le score emPHasis-10 est exprimé sur 50, 50 représentant la pire qualité de vie et 0 la meilleure.

Une diminution du score indique une amélioration de la qualité de vie.

Pour les patients dont les résultats sont disponibles à la fois au début du traitement et à la visite S12 (n=24), le score moyen a diminué de $4,7 \pm 7,6$ points, correspondant à une amélioration de la qualité de vie des patients 12 semaines après l'instauration du traitement par Sotatercept.

Tableau 5 : Qualité de vie – score emPHasis-10

	Patients exposés dont le <u>formulaire d'initiation du traitement</u> a été reçu durant la période couverte N=68	Patients exposés dont le <u>formulaire S12</u> a été reçu durant la période couverte N=40
Auto-questionnaire de qualité de vie – emPHasis-10 - Score [/50], moyenne (Ecart-type)	23.9 (±11.1)	19.7 (±12.5)
Manquant	19	8
Changement dans le score de l'auto-questionnaire de qualité de vie depuis la mise en place du traitement, moyenne (Ecart-type)	NA	-4.7 (±7.6)
Manquant	NA	16 ⁵

e. Données nationales de pharmacovigilance

Dans le cadre de cet AP, sur la période allant du 3 juin 2024 au 11 novembre 2024, 15 patients ont présenté au moins un effet indésirable (tel que notifié par le déclarant), dont 2 patients avec des effets indésirables graves. Il n'y a pas eu d'effet indésirable mettant en jeu le pronostic vital, ni d'effet indésirable d'issue fatale. Au total, 34 effets indésirables ont été rapportés*, dont 2 graves : une thrombopénie (effet indésirable attendu) et une pancréatite lithiasique (effet indésirable inattendu). Il y a eu 26 effets indésirables inattendus, dont 5 effets indésirables correspondant à des affections gastro-intestinales et 10 à des troubles généraux et anomalies au site d'injection (voir le détail dans le Tableau 7 ci-dessous).

* Plusieurs effets indésirables peuvent se rapporter à un même patient.

Le document de référence pour le caractère attendu/inattendu des effets indésirables est le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM européenne approuvée le 22 août 2024.

Tableau 6 : nombres de cas et nombre d'effets indésirables attendus/inattendus par gravité.

	Graves	Non graves	Total
Nombre de cas	2	13	15
Nombre d'effets indésirables attendus	1	7	8
Nombre d'effets indésirables inattendus	1	25	26

⁵ Pour 8 patients, le formulaire S12 n'a pas encore été reçu. Pour 8 autres patients, le score emPHasis-10 à l'initiation du traitement est manquant, de fait le changement de score ne peut être calculé.

Tableau 7 : Effets indésirables inattendus (document de référence : RCP de l'AMM européenne approuvée le 22 août 2024)

Classification de systèmes d'organes	Preferred Term	Grave (nombre)	Non-grave (nombre)	Total (Nombre)
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales supérieures	0	1	1
	Dyspepsie	0	1	1
	Nausées	0	1	1
	Pancréatolithiase	1	0	1
	Vomissements	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	0	1	1
	Inflammation	0	1	1
	Réactions au site d'injection :			
	Erythème au site d'injection	0	2	2
	Induration au site d'injection	0	1	1
	Inflammation au site d'injection	0	3	3
	Douleur au site d'injection	0	1	1
	Gonflement au site d'injection	0	1	1
Troubles hépato-biliaires	Douleurs hépatiques	0	1	1
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité au traitement	0	1	1
Infections et infestations	Gastroentérite	0	1	1
	Grippe	0	1	1
	Infection urinaire	0	1	1
Blessures, empoisonnements, complications liées à la procédure	Schéma inapproprié d'administration du produit	0	2	2
Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleurs aux extrémités	0	2	2
Affections psychiatriques	Insomnie moyenne	0	1	1
Affections vasculaires	Angiopathie	0	1	1
Total		1	25	26

Parmi ces effets indésirables inattendus, un seul est grave, la pancréatite lithiasique. A ce stade, l'imputabilité de Sotatercept n'a pas été formellement établi par le laboratoire.

Quatre effets indésirables ont entraîné la modification, l'interruption ou l'arrêt du traitement et sont décrits dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Effets indésirables ayant entraîné une modification, une interruption ou un arrêt du traitement - période en cours

Preferred Term	Evolution	Action prise	Nombre d'événements
Augmentation de l'hémoglobine	Non résolu	Arrêt	1
Augmentation de l'hémoglobine	En cours de résolution	Interruption de dose	1
Céphalées	Résolu	Arrêt	1
Vomissements	Inconnu	Arrêt	1
Total			4

Deux patients ont eu un délai entre deux administrations du produit non conformes au RCP. Sur la période couverte par le dernier PSUR en vigueur (période allant du 26 mars 2024 au 25 septembre 2024), il n'y a pas eu de signal de sécurité dont l'évaluation était en cours ou complétée.

3- Conclusion

L'accès précoce (AP) pour Sotatercept a débuté le 3 juin 2024, avec une période de collecte de données de 5,5 mois pour ce premier rapport. Compte tenu des variables collectées, les caractéristiques des patients dans l'accès précoce semblent similaires à celles des patients de l'essai clinique STELLAR⁶ et de la sous-population française de l'essai. La forte dynamique d'inclusion des patients dans cet accès précoce souligne l'importance du besoin médical dans cette maladie rare et évolutive.

Parmi les 40 patients pour lesquels le formulaire de suivi à S12 était disponible, un seul a été hospitalisé en raison d'une aggravation de l'HTAP.

En outre, les données de qualité de vie collectées pour 24 patients ont fait état d'une amélioration de leur qualité de vie, avec une diminution moyenne de -4,7 points ($\pm 7,6$) du score emPHasis-10. Dans la publication de Borgese *et al.*⁷, la différence minimale cliniquement importante moyenne calculée pour le score emPHasis-10 était de -6,0 points après la première visite de suivi, qui a eu lieu après un délai médian de 9,6 (6,0-14,5) mois. Il est intéressant de noter que les résultats obtenus 3 mois seulement après le début du traitement, même s'ils concernent une population limitée de patients, sont proches de cette différence minimale cliniquement importante. Cette amélioration est cohérente avec les résultats de l'étude pivot STELLAR, en faveur de Sotatercept en termes d'impacts physiques et de symptômes cardio-pulmonaires, évalués par le questionnaire SYMPACT de l'HTAP entre l'initiation du traitement et la semaine 24.

Les données recueillies dans le cadre du PUT-RD ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité de Sotatercept dans l'indication : HTAP* chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement standard de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate 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), et sont conformes aux connaissances cliniques actuelles.

⁶ Hoeper MM. (2023). Phase III trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med (388), 1478-1490.

⁷ Borgese M. (2021). EmPHasis-10 as a measure of health-related quality of life in PAH - data from PHAR. Eur Respir J ; 57 :2000414