



Communiqué de presse

MSD a obtenu l'approbation de la Commission européenne (CE) pour WINREVAIR™ (sotatercept) en association avec d'autres thérapies pour le traitement de l'HTAP chez les patients adultes de classe fonctionnelle II et III

Après l'accès précoce accordé en avril dernier, cette autorisation permettra à davantage de patients de bénéficier de cette innovation.

WINREVAIR™ est le premier traitement inhibiteur du signal de l'activine approuvé pour l'HTAP en Europe.

Puteaux, le 25 septembre 2024 – MSD, connu sous le nom de Merck & Co., Inc, aux États-Unis et au Canada a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen le 26 août dernier pour WINREVAIR™. Ce nouveau traitement est indiqué dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II et III de l'OMS, en association à d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), afin d'améliorer leur capacité à l'effort. WINREVAIR™ devient ainsi le premier inhibiteur de la voie de signalisation de l'activine dans l'HTAP disponible en France, offrant une nouvelle option thérapeutique pour certains adultes atteints de cette maladie rare et progressive.

WINREVAIR™ agit en améliorant l'équilibre entre les signaux pro-prolifératifs et anti-prolifératifs pour réguler la prolifération des cellules vasculaires à l'origine de l'HTAP. L'approbation de WINREVAIR™ par la CE est basée sur les résultats de tolérance et d'efficacité de l'essai de phase 3 STELLAR.

« L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie dévastatrice pour les patients, qui souffrent de symptômes invalidants pouvant limiter considérablement leurs activités quotidiennes », a déclaré le Pr Marc Humbert, professeur de médecine et directeur du Centre de référence de l'hypertension pulmonaire de l'Université Paris-Saclay. « L'étude de phase 3 STELLAR a montré que l'ajout de WINREVAIR™ aux traitements standards de l'HTAP améliorait la capacité à l'effort, réduisait le risque de décès ou d'événements d'aggravation clinique et améliorait la classe fonctionnelle par rapport aux traitements standards l'HTAP seuls. Ces résultats sont significatifs et confirment que WINREVAIR™, en association à d'autres traitements de l'HTAP, devrait être considéré comme une nouvelle norme de soins pour le traitement des patients adultes en classe fonctionnelle II et III. »

Après l'accès précoce accordé en avril dernier, l'approbation de WINREVAIR™ par la Commission européenne marque une nouvelle étape, porteuse d'espoir pour les patients. « *En France, nous sommes mobilisés pour permettre aux patients d'accéder le plus rapidement possible à cette innovation thérapeutique. Nous avons mis en place un accès précoce pour permettre aux patients atteints d'HTAP, qui n'ont pas le temps d'attendre, de bénéficier de cette innovation qui s'attaque aux causes de la maladie et a le potentiel d'améliorer leur qualité de vie et leur pronostic* » a déclaré le Dr Lamia Boudiaf, directrice des Affaires Médicales de MSD France.

L'autorisation de mise sur le marché a été octroyé par la Commission Européenne sur la base de l'essai de phase 3 STELLAR, qui a comparé WINREVAIR™ (n = 163) à un placebo (n = 160), les deux en association aux traitements standards chez des patients adultes atteints d'HTAP (groupe 1 de l'OMS, CF II ou III). Le traitement par WINREVAIR™ a entraîné une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (+40,8 mètres) par rapport au placebo (IC 95 % : 27,5, 54,1 ; p < 0,001), le critère d'évaluation principal de l'étude. WINREVAIR™ a également amélioré de manière significative plusieurs critères d'évaluation secondaires importants, notamment en réduisant le risque de décès ou d'aggravation clinique. Dans une analyse *post hoc* fournie à l'EMA, le délai jusqu'au décès ou jusqu'à la survenue d'une aggravation clinique était défini comme le délai écoulé entre la randomisation et la survenue du premier événement parmi les suivants : détérioration de l'HTAP, hospitalisation liée à l'HTAP, inscription sur la liste d'attente de transplantation pulmonaire et/ou cardiaque liée à une aggravation, nécessité d'une septostomie atriale, ou décès de toutes causes. Une réduction du risque de décès ou d'aggravation clinique de 82 % a été observée avec WINREVAIR™ en plus du traitement de fond *versus* le traitement de fond seul (nombre d'événements : 7 vs 29, HR = 0,182 ; IC 95 % : 0,075, 0,441 ; p < 0,001).

WINREVAIR™ est administré une fois toutes les 3 semaines sous la forme d'une seule injection sous-cutanée. Les professionnels de santé doivent consulter les instructions d'utilisation pour obtenir des informations sur la préparation et l'administration de WINREVAIR™.

WINREVAIR™ avait précédemment reçu la désignation de médicament prioritaire (PRIME) et de médicament orphelin de l'EMA pour le traitement de l'HTAP.

Le 26 mars 2024, la FDA a approuvé WINREVAIR™ aux États-Unis pour le traitement des adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, groupe 1 de l'OMS) afin d'augmenter la capacité à l'effort, d'améliorer la classe fonctionnelle (CF) de l'OMS et de réduire le risque d'événements d'aggravation clinique.

À propos de l'étude STELLAR

STELLAR (NCT04576988) est un essai clinique mondial, en double aveugle, contrôlé par placebo, multicentrique et en groupes parallèles dans lequel 323 patients atteints d'HTAP (groupe 1 de l'OMS, Classe Fonctionnelle II et III) ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir WINREVAIR™ (dose cible de 0,7 mg/kg) (n = 163) ou un placebo (n = 160) en plus des traitements standards stables, administré par voie sous-cutanée une fois toutes les 3 semaines.

Les étiologies les plus courantes d'HTAP étaient l'HTAP idiopathique (59 %), l'HTAP

héritable (18 %) et l'HTAP associée à des connectivités (15 %). La plupart des participants recevaient trois (61 %) ou deux (35 %) traitements de fond de l'HTAP, et 40 % recevaient un analogue parentéral de la prostacycline. Le délai moyen depuis le diagnostic d'HTAP était de 8,8 ans. Les patients présentaient une classe fonctionnelle OMS II (49 %) ou III (51 %) au début de l'essai.

À propos de WINREVAIR™

WINREVAIR™, premier inhibiteur de la voie de signalisation de l'activine approuvé pour traiter l'HTAP, améliore l'équilibre entre les signaux pro-prolifératifs et anti-prolifératifs pour moduler la prolifération vasculaire. Dans les modèles précliniques, WINREVAIR™ a induit des modifications cellulaires associées à des parois vasculaires plus fines, une inversion partielle du remodelage ventriculaire droit et une amélioration des paramètres hémodynamiques.

WINREVAIR™ fait l'objet d'un accord de licence avec Bristol Myers Squibb.

Informations relatives à la sécurité

WINREVAIR™ peut augmenter l'hémoglobine (Hb) et entraîner une polyglobulie. Une polyglobulie sévère peut augmenter le risque d'événements thromboemboliques ou du syndrome d'hyperviscosité. Surveiller l'Hb avant chaque dose pour les 5 premières doses, ou plus longtemps si les valeurs sont instables, et périodiquement par la suite, pour déterminer si des ajustements de dose sont nécessaires.

WINREVAIR™ peut réduire le nombre de plaquettes et conduire à une thrombocytopenie sévère, ce qui peut augmenter le risque de saignement. La thrombocytopenie s'est produite plus fréquemment chez les patients recevant également un analogue de la prostacycline par voie parentérale. Ne pas initier le traitement si le nombre de plaquettes est $< 50\,000/\text{mm}^3$. Surveiller les plaquettes avant chaque dose pour les 5 premières doses, ou plus longtemps si les valeurs sont instables, et périodiquement par la suite pour déterminer si des ajustements de dose sont nécessaires.

Dans les études cliniques, des saignements graves (par exemple, hémorragie gastro-intestinale et intracrânienne) ont été rapportés chez 4 % des patients recevant WINREVAIR™ et 1 % des patients recevant du placebo. Les saignements graves étaient plus fréquents chez les patients recevant déjà un analogue de la prostacycline par voie parentérale et/ou des agents antithrombotiques, ou avec un faible nombre de plaquettes. Informer les patients des signes et symptômes de saignements. Ne pas administrer WINREVAIR™ si le patient présente des saignements graves.

WINREVAIR™ peut causer des dommages fœtaux lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par WINREVAIR™ et pendant au moins 4 mois après la dernière dose. Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par WINREVAIR™.

Sur la base des résultats chez les animaux, WINREVAIR™ peut altérer la fertilité féminine et masculine. Informer les patients des effets potentiels sur la fertilité.

En raison du risque d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité, informer les patients que l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par WINREVAIR™ et pendant 4 mois après la dernière dose.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus lors de l'essai clinique de phase 3 (≥ 10 % pour WINREVAIR™ et au moins 5 % de plus que le placebo) étaient les céphalées (24,5 % vs 17,5 %), l'épistaxis (22,1 % vs 1,9 %), les éruptions cutanées (20,2 % vs 8,1 %), les télangiectasies (16,6 % vs 4,4 %), la diarrhée (15,3% vs 10,0 %), les sensations vertigineuses (14,7 % vs 6,2 %) et l'érythème (13,5 % vs 3,1 %).

À propos de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, progressive et potentiellement mortelle, caractérisée par la constriction de petites artères pulmonaires et une pression sanguine élevée dans la circulation pulmonaire. Environ 40 000 personnes aux US et 30 000 en Europe vivent avec une HTAP. La maladie progresse rapidement chez de nombreux patients. À terme, l'HTAP exerce une pression importante sur le cœur, ce qui entraîne une limitation de l'activité physique, une insuffisance cardiaque et une réduction de l'espérance de vie. Le taux de mortalité à cinq ans pour les patients atteints d'HTAP est d'environ 43 %, d'après les données du registre REVEAL (patients inclus entre mars 2006 et décembre 2009).

À propos de MSD en France

Chez MSD France, filiale française du laboratoire pharmaceutique Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, un objectif nous rassemble : utiliser le pouvoir de la science pour sauver et améliorer des vies. Depuis plus de 130 ans, MSD développe d'importants traitements et vaccins porteurs d'espoir pour toute la société. Nous aspirons ainsi à être le premier laboratoire biopharmaceutique au monde fondé sur la recherche, en particulier dans les domaines de l'oncologie, des vaccins et de l'infectiologie. Aujourd'hui, nous sommes à la pointe de la recherche pour mettre à disposition des professionnels de santé et des patients des solutions de santé innovantes et pour faire progresser la prévention et le traitement des maladies. Nous favorisons une culture de la diversité et de l'inclusion et agissons chaque jour de manière responsable pour offrir un avenir sûr, durable et sain pour tous. Pour plus d'informations, visitez le site www.msd-france.com et suivez-vous sur [Twitter](#), [LinkedIn](#) et [YouTube](#).

FR-CMM-00736 – Septembre 2024 - Communiqué de presse de MSD : document strictement destiné à l'information de la presse. MSD vous remercie de bien vouloir tenir compte, dans l'utilisation que vous pourriez faire des informations contenues dans ce dossier, tant des dispositions du code de la santé publique réglementant la publicité pour le médicament que de celles de la Charte SPEPS/UDA/LEEM.

Contacts media : Alexandra Deleuze
 alexandra.deleuze@msd.com /
 +33.646 488 702

Emmanuelle Klein
emmanuelle.klein@lauma-communication.com
+33.670 986 820

À propos de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP, une maladie rare et grave

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une forme rare et progressive d'une maladie plus générale appelée hypertension pulmonaire (HTP). Elle se caractérise par une élévation anormale de la pression sanguine dans les artères pulmonaires, entraînant à terme une surcharge, puis une dysfonction du ventricule droit du cœur pouvant conduire au décès.¹⁻³

→ Une maladie rare



Dans le monde, l'HTAP touche en moyenne **3,7 personnes sur 100 000**.

L'incidence moyenne est de **0,43 cas pour 100 000 personnes**.⁴

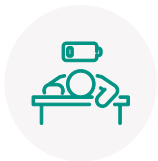


En France l'HTAP touche entre **15 et 50 personnes par million d'habitants** (estimation basse).⁵

→ aux symptômes peu spécifiques^{1,5-7}



Essoufflement à l'effort



Fatigue



Œdèmes, rétention d'eau



Syncope

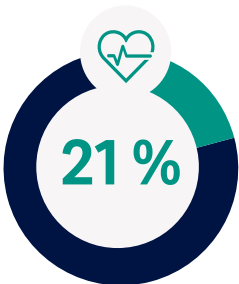


Douleurs thoraciques

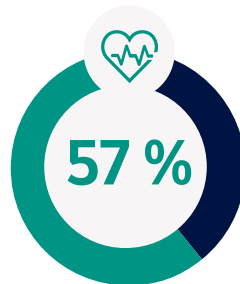


Palpitations

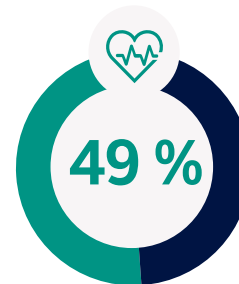
→ mais potentiellement mortelle



La mortalité* est de **21 %** à 3 ans.⁸



La survie* à 5 ans est de **57 %**.⁹



La survie* à 7 ans est de **49 %**.⁹

*chez les malades traités

RÉFÉRENCES

- 1- Perros et al. Physiopathologie et traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire. Med Sci (Paris) 2023 ; 39 : 359-369 https://www.medicinesciences.org/fr/articles/medsci/full_html/2023/04/msc230012/msc230012.html
- 2- Jutant EM et al. Hypertension pulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire : définitions, classification et diagnostic. EMC Pneumologie, 2024. Doi : 10.1016/S1155-195X(24)47759-1 <https://www.em-consulte.com/article/1662977/hypertension-pulmonaire-et-hypertension-arterielle>
- 3- Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J 2019; 53: 1801900
- 4- Emmons-Bell S et al. Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension: A systematic review for the global burden of disease 2020 study. Pulmonary Circulation. 2022;12:e12020. <https://doi.org/10.1002/pul2.12020>
- 5- PNDS HTAP. HAS, 2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/respifil_pnds_htap_2020.pdf
- 6- Humbert M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal (2022) 43, 3618-373 <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929>
- 7- Pulmonary arterial hypertension. European Lung Foundation.2024 <https://europeanlung.org/en/information-hub/lung-conditions/pulmonary-arterial-hypertension/>
- 8- Chang KY et al. J Am Heart Assoc 2022;11(9):e024969.
- 9- Benza RL et al. Chest 2012;142(2):448-456.
- 10- Boucly et Al. European Respiratory Journal

Des besoins thérapeutiques non couverts

Les traitements actuels (oraux, sous-cutanés, intraveineux, inhalés...) sont uniquement symptomatiques, et agissent majoritairement sur la vasodilatation. Il n'existait pas de traitements s'attaquant aux causes de la maladie jusqu'au développement récent d'une innovation thérapeutique par MSD.

→ Un retard diagnostic important



Les symptômes sont peu spécifiques¹, et ressemblent à ceux d'autres maladies pulmonaires (asthme, BPCO).⁷

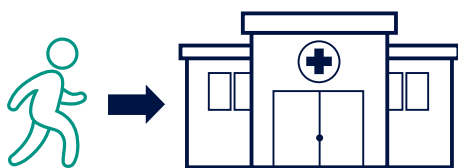


Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de l'HTAP reste supérieur à **2 ans**.⁶



L'âge moyen au diagnostic en France est de **55 ans**, avec une surreprésentation des femmes entre **30 et 50 ans**, en âge de procréer.^{5,7}

→ alors qu'il existe un réseau d'excellence pour prendre en charge cette pathologie en France



La **prise en charge** repose sur un réseau de **29 centres de compétences** spécialisés dans l'hypertension pulmonaire.

→ Un risque de décès clairement stratifié

Le risque de décès à un an est évalué au diagnostic selon plusieurs critères (notamment classification fonctionnelle OMS, BNP ou NT-pro, test de marche de 6 minutes) et classé en **trois niveaux**.⁶



Risque faible
(inférieur à 5 %)



Risque intermédiaire
(de 5 à 20 %)



Risque élevé
(supérieur à 20 %)

→ qui reste élevé



Plus de **3/4** des patients n'ont pas atteint l'objectif thérapeutique de risque de décès faible à un an malgré les traitements disponibles sur le marché.¹⁰

Un besoin médical important et non couvert de disposer de nouvelles thérapies ciblées qui ont prouvé :

- Une efficacité et une bonne tolérance
- Un réel impact sur la progression de la maladie
- Une amélioration de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie
- Une réduction du risque de décès et d'aggravation clinique des patients