

Issu d'une nouvelle classe thérapeutique, sotatercept, l'inhibiteur de la signalisation de l'activine de MSD, a amélioré le test de marche de six minutes de 40,8 mètres à la 24^{ème} semaine, par rapport au placebo, chez les adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire sous traitement de fond

Sotatercept a démontré des améliorations statistiquement significatives dans 8 des 9 critères secondaires, y compris la réduction du risque de décès ou d'aggravation clinique

Les résultats ont été présentés aujourd'hui à l'ACC.23/WCC et sont publiés dans *The New England Journal of Medicine*

RAHWAY, N.J., le 6 mars 2023 - MSD (NYSE : MRK), connu sous le nom de Merck & Co., Inc., Rahway, NJ aux États-Unis et au Canada, a annoncé aujourd'hui les résultats de l'essai de phase 3 STELLAR, qui a évalué sotatercept, une nouvelle biothérapie, inhibiteur de la signalisation de l'activine, en association avec un traitement de fond chez des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (groupe 1 de l'OMS). Sotatercept a amélioré significativement la capacité à l'effort des patients inclus dans STELLAR, augmentant le test de marche de 6 minutes de 40,8 mètres (IC 95%, 27,5-54,1 ; $p < 0,001$) entre l'inclusion et la semaine 24, critère d'évaluation principal de l'étude.

De plus, sotatercept a permis d'obtenir des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes dans huit des neuf critères secondaires, y compris des améliorations de la classe fonctionnelle de l'OMS (CF de l'OMS) et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP). Sotatercept a réduit de 84% le risque de décès ou d'aggravation clinique par rapport au placebo avec un suivi médian de 32,7 semaines (HR=0,16 [IC 95%, 0,08-0,35] ; $p < 0,001$). Le profil de tolérance du sotatercept était cohérent avec celui observé dans les études précédentes. Ces données ont été présentées aujourd'hui à la 72^e session scientifique annuelle de l'American College of Cardiologynd, et du Congrès mondial de cardiologie de la World Heart Federation, et ont été publiées simultanément dans [*The New England Journal of Medicine*](#).

"L'HTAP est une maladie rare, grave, à progression rapide et engageant le pronostic vital, avec un taux de mortalité à cinq ans de 43%", a déclaré le Dr Marius Hoepfer, de la faculté de médecine de Hanovre (Allemagne), et investigateur principal. "Sotatercept a permis d'obtenir une amélioration majeure du critère d'évaluation principal, à savoir du test de marche de six minutes, ainsi que des critères d'évaluation secondaires, notamment des améliorations de la classe fonctionnelle de l'OMS et des résistances vasculaires pulmonaires. Ces résultats marquants montrent le potentiel du sotatercept et de l'approche consistant à cibler la signalisation cellulaire associée à l'hyperprolifération vasculaire et au remodelage pathologique pour le traitement de l'HTAP."

"Les résultats de l'étude de phase 3 STELLAR sont extrêmement importants pour les médecins et les patients et soulignent le rôle essentiel que sotatercept peut jouer dans

l'amélioration de la capacité à l'effort ainsi que d'autres critères cliniques pertinents pour les patients atteints d'HTAP", a déclaré le Dr Dean Y. Li, président de MSD Research Laboratories. "Ces résultats sont convaincants étant donné la réduction importante du risque de décès ou d'aggravation clinique chez les patients traités par sotatercept en ajout du traitement de fond. Nous sommes impatients de discuter de ces données avec les autorités sanitaires et nous mettons tout en œuvre pour que les patients concernés puissent bénéficier rapidement de cette nouvelle option thérapeutique."

STELLAR est la première étude de phase 3 à évaluer l'efficacité d'un inhibiteur de la signalisation de l'activine associé à un traitement de fond chez des adultes atteints d'HTAP. Les principaux résultats des critères d'évaluation secondaires sont les suivants :

- La proportion de patients ayant atteint le critère composite d'amélioration à la semaine 24 (défini par l'amélioration du test de marche de 6 minutes, l'amélioration du taux de NT-proBNP¹ et l'amélioration de la CF ou le maintien en CF II) était significativement plus élevée avec sotatercept qu'avec le placebo (38,9% [n=63/163] versus 10,1% [n=16/160] ; p<0,001).
- Sotatercept a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative de -234,6 dyn-sec-cm⁻⁵ (IC 95%, -288,4 à -180,8 ; p<0,001) entre l'inclusion et la semaine 24 des RVP² par rapport au placebo.
- Sotatercept a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative de -441,6 (IC 95%, -573,5 à -309,6 ; p<0,001) entre l'inclusion et la semaine 24 des taux de NT-proBNP par rapport au placebo.
- Les patients recevant sotatercept avaient une probabilité significativement plus importante d'améliorer et de maintenir leur CF à la semaine 24 par rapport au placebo. 29,4 % (n=48/163) des patients du groupe sotatercept ont amélioré leur CF vs 13,8 % (n=22/160) dans le groupe placebo (p<0,001).
- Sotatercept a réduit de manière significative les événements associés à l'aggravation clinique (définis par le décès toute cause ou par des événements spécifiés d'aggravation clinique non fatale). Avec un suivi médian de 32,7 semaines, 9 des 163 patients du groupe sotatercept sont décédés ou ont eu une aggravation clinique versus 42 des 160 patients du groupe placebo (HR=0,16 [IC 95 %, 0,08 à 0,35] ; p<0,001).
- Une proportion significativement plus importante de patients traités par sotatercept a atteint ou maintenu un faible Score de Risque Français (atteignant ou maintenant les trois critères de risque faible : classe fonctionnelle I ou II, test de marche de 6 minutes > 440 mètres et taux de NT-proBNP < 300 pg par millilitre) par rapport au placebo (39,5 % [n=64/163] versus 18,2 % [n=29/160] ; p<0,001).
- Dans les questionnaires de qualité de vie, rapportés par les patients à l'aide du PAH-SYMPACT[®], les scores moyens sur les impacts physiques (changement par rapport à l'inclusion : -0,26 [IC 95%, -0,49 à -0,04] ; p=0,010) et les symptômes cardiopulmonaires (changement par rapport à l'inclusion : -0,13 [IC 95%, -0,26 à -0,01] ; p=0,028) ont été significativement réduits chez les patients traités par sotatercept par rapport au placebo. PAH-SYMPACT[®] est une échelle de qualité de vie, spécifique à l'HTAP et remontée par

¹ N-Terminal pro Peptide Natriurétique de type B

² Les RVP sont calculées à partir de la pression artérielle pulmonaire moyenne, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion et le débit cardiaque

les patients. Les scores vont de 0 à 4, les scores les plus élevés indiquant une plus grande sévérité des symptômes.

- Le score moyen pour les impacts cognitifs/émotionnels en utilisant PAH-SYMPACT® n'était pas significativement différent entre les patients traités par sotatercept et ceux sous placebo ($p=0,156$).

Des effets indésirables apparus pendant le traitement ont été observés chez 90,8% des patients traités par sotatercept et chez 91,9% des patients ayant reçu le placebo, tandis que des effets indésirables sévères apparus pendant le traitement ont été observés chez 12,9% et 18,1% respectivement. Les effets indésirables survenus plus fréquemment avec sotatercept qu'avec le placebo ont été les suivants : événements hémorragiques, télangiectasies, augmentation du taux d'hémoglobine, thrombocytopénie, augmentation de la pression artérielle et vertiges.

Plan d'étude et données supplémentaires de l'essai STELLAR

STELLAR ([NCT04576988](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04576988)) était une étude pivot de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique et en groupes parallèles, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du sotatercept chez des patients adultes atteints d'HTAP (groupe 1 de l'OMS) de classe fonctionnelle (CF) II ou III et traités par un traitement de fond. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la capacité à l'effort, mesurée par la variation par rapport aux valeurs à l'inclusion du test de marche de 6 minutes à la semaine 24. Neuf critères d'évaluation secondaires ont été testés hiérarchiquement dans l'ordre suivant : critère composite d'amélioration, modification des RVP, taux de NT-proBNP, amélioration de la CF, temps jusqu'au décès ou l'aggravation clinique, Score de Risque Français et scores PAH-SYMPACT® impacts physiques, symptômes cardiopulmonaires et impacts cognitifs/émotionnels ; tous ont été évalués à la semaine 24, sauf l'aggravation clinique, qui a été évaluée lorsque le dernier patient a effectué la visite de la semaine 24.

L'étude a recruté un total de 323 participants, randomisés pour recevoir, soit sotatercept ($n=163$) une fois toutes les 3 semaines à une dose de 0,3 mg/kg à la visite 1 et une dose de 0,7 mg/kg par la suite, soit un placebo ($n=160$) ajouté à un traitement de fond de l'HTAP. Les caractéristiques de la population étudiée étaient les suivantes : âge moyen [\pm SD] 47,9 \pm 14,8 ans ; 89% de caucasiens ; 79% de femmes ; et une durée moyenne depuis le diagnostic d'HTAP de 8,8 ans. Au total, 198 des patients randomisés (61,3 %) recevaient une trithérapie et 129 patients (39,9 %) une perfusion de prostacycline. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les groupes sotatercept et placebo.

Le profil de tolérance du sotatercept était conforme à celui observé dans l'étude de phase 2 PULSAR. Sept patients (4,4 %) dans le groupe placebo et deux patients (1,2 %) dans le groupe sotatercept sont décédés au cours de l'étude, jusqu'à la date d'arrêt de collecte des données.

À propos de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, progressive et engageant le pronostic vital des vaisseaux sanguins, caractérisée par la constriction de petites artères pulmonaires et une pression sanguine élevée dans la circulation pulmonaire. Aux États-Unis, environ 40 000 personnes vivent avec l'HTAP. La maladie progresse rapidement chez de

nombreux patients. L'HTAP exerce une pression importante sur le cœur, entraînant une activité physique limitée, une insuffisance cardiaque et une réduction de l'espérance de vie. Le taux de mortalité à cinq ans chez les patients atteints d'HTAP est d'environ 43%.

À propos de sotatercept

Sotatercept est une nouvelle biothérapie, inhibiteur de la signalisation de l'activine, premier de sa classe, étudié dans le traitement de l'HTAP (groupe 1 de l'OMS). L'HTAP est une maladie rare causée, en partie, par une hyperprolifération de cellules dans les parois artérielles du poumon, entraînant un rétrécissement et une constriction anormale. Dans des modèles précliniques, il a été démontré que sotatercept modulait la prolifération des cellules vasculaires, inversant le remodelage vasculaire et du ventricule droit.

Sotatercept a reçu la désignation de thérapie innovante et de médicament orphelin de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, ainsi que la désignation de médicament prioritaire et de médicament orphelin de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour le traitement de l'HTAP. MSD a acquis les droits exclusifs du sotatercept dans le domaine de l'hypertension pulmonaire grâce à l'acquisition d'Acceleron Pharma Inc. Sotatercept fait l'objet d'un accord de licence avec Bristol Myers Squibb.

À propos de MSD 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-nous sur [Twitter](#) et [LinkedIn](#).

Déclaration prospective de Merck & Co, Inc. à Rahway, N.J., États-Unis.

Le présent communiqué de presse de Merck & Co, Inc, Rahway, N.J., USA (la "société") contient des "déclarations prospectives" au sens des dispositions de la "sphère de sécurité" du U.S. Private Securities Litigation Reform Act de 1995. Ces déclarations sont basées sur les convictions et les attentes actuelles de la direction de la société et sont soumises à des risques et des incertitudes significatifs. Il ne peut y avoir aucune garantie concernant les candidats du pipeline que les candidats recevront les approbations réglementaires nécessaires ou qu'ils s'avèreront être un succès commercial. Si les hypothèses sous-jacentes s'avèrent inexactes ou si des risques ou des incertitudes se matérialisent, les résultats réels peuvent différer sensiblement de ceux présentés dans les déclarations prospectives.

Les risques et les incertitudes comprennent, sans s'y limiter, les conditions générales de l'industrie et la concurrence ; les facteurs économiques généraux, y compris les fluctuations des taux d'intérêt et des taux de change ; l'impact de l'épidémie mondiale de la nouvelle maladie à coronavirus (COVID-19) ; l'impact de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation sur les soins de santé aux États-Unis et dans le monde ; les tendances mondiales vers la maîtrise des coûts des soins de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux produits et les brevets obtenus par les concurrents ; les défis inhérents au développement de nouveaux produits, y compris l'obtention de l'approbation réglementaire ; la capacité de l'entreprise à prédire avec précision les conditions futures du marché ; les difficultés ou les retards de fabrication ; l'instabilité financière des économies internationales et le risque souverain ; la dépendance à l'égard de l'efficacité des brevets de l'entreprise et d'autres protections pour les produits innovants ; et l'exposition aux litiges, y compris les litiges relatifs aux brevets, et/ou aux actions réglementaires.

La société ne s'engage pas à mettre à jour publiquement les déclarations prospectives, que ce soit à la suite de nouvelles informations, d'événements futurs ou autres. D'autres facteurs susceptibles d'entraîner des résultats sensiblement différents de ceux décrits dans les déclarations prospectives figurent dans le rapport annuel de la société sur le formulaire 10-K pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 et dans les autres documents déposés par la société auprès de la Securities and Exchange Commission (SEC), disponibles sur le site Internet de la SEC (www.sec.gov).

Contact médias : Julien Aguiar
 +33 6 20 31 13 49
 julien.aguiar@msd.com