



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 mars 2024

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen Pré-AMM – Première demande : SOTATERCEPT 45 mg et 60 mg poudre et solvant pour solution injectable (CT AP-300) MSD FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à SOTATERCEPT.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Macey en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait rentrer Madame Macey, mais pas encore l'association. Bonjour Madame Macey. En préambule, je vous prie de m'excuser, je serai obligé de partir, Michel Clanet prendra la présidence à ma place. On va voir le dossier de SOTATERCEPT qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura l'audition de l'association HTaPFrance, puis votre intervention, puis deux rapporteurs internes, le Docteur Serge Kouzan et le Professeur Sylvie Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit d'une demande taxée précoce pré-AMM du SOTATERCEPT, poudre et solvant pour solution injectable. La demande d'indication d'accès précoce est dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez des patients adultes de classe fonctionnelle II ou III qui reçoivent un traitement de référence en trithérapie qui inclut un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble et un analogue parentéral de la prostacycline. Il n'y a pas eu d'accès compassionnel préalable à cette demande d'accès précoce. Une demande AMM est faite simultanément à cette demande d'accès précoce. Les indications ne se recouvrent pas. Dans l'indication de l'accès précoce, les patients sont en trithérapie que je viens d'évoquer, alors que les patients qui recouvrent la population éligible selon l'AMM, ce sont des patients qui ont une HPAP de classe II ou III.

Je passe rapidement sur la stratégie rapide qui sera certainement évoquée par nos rapporteurs.

En termes de données disponibles, les données qui nous ont été soumises sont celles d'une étude de phase III, l'étude STELLAR, une étude de supériorité randomisée, double aveugle, qui a comparé SOTATERCEPT à un placebo avec un nombre de patients à peu près équivalent. Le SOTATERCEPT ou le placebo est associé à un traitement de référence chez des patients de classe II ou III. Sur cette diapositive, vous avez le nombre de patients qui relèvent de l'accès précoce, à peu près un tiers des patients dans chacun des groupes correspondent à ceux de l'accès précoce par rapport à la population totale de l'étude.

Le critère de jugement principal était la variation de la distance sur le TM6, un test habituel dans l'indication de l'HTAP avec des résultats à six mois. Les résultats sont de l'ordre de 40 mètres dans la population totale. Je vous laisse lire les résultats dans l'indication de l'accès précoce. Comme pour les autres données, ces résultats sont à peu près similaires à ceux qu'on observe dans la population totale. Des critères de jugement pouvaient être retenus parce qu'il y avait une gestion du risque alpha.

Sur l'ensemble des critères secondaires, sauf un qui est un des items de la qualité de vie, on

observe une démonstration de l'efficacité du SOTATERCEPT par rapport au placebo, notamment sur la capacité fonctionnelle, le changement de classe, 29 % des patients de groupe SOTATERCEPT et 14 % dans le groupe placebo. Sur les risques de morbi-mortalité, on a aussi une démonstration du SOTATERCEPT à la fois sur un critère composite d'amélioration de la maladie et l'atteinte ou le maintien d'un faible score de risque au score de risque français.

En termes de qualité de vie, on a une démonstration sur deux des trois critères d'amélioration avec le SOTATERCEPT. Dans le dernier item des critères secondaires hiérarchisés, il n'y a pas de différence significative sur le domaine impact cognitif et émotionnel. En termes de tolérance, on peut noter des céphalées, des vertiges et deux effets indésirables liés au mode d'action du SOTATERCEPT, des épistaxis et des télangiectasies.

On pourra discuter de la population de l'indication revendiquée dans le cas de l'accès précoce, qui ne correspond pas à la population de l'étude, à peu près un tiers des patients relèvent de l'accès précoce dans l'étude STELLAR. Il y a aussi un point sur la stratification. Il y a une population correspondante qui n'est pas stratifiée lors du tirage au sort, mais un sous-groupe de l'une des deux strates. Il y avait une strate trithérapie et une autre strate mono et trithérapie. Cela entraîne un biais de confusion.

Je voulais signaler que les résultats sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaire dans l'indication d'accès précoce ne sont présentés qu'à titre informatif puisqu'on n'a pas de gestion de surrisque dans ce sous-groupe. On avait aussi quelques limites à cette étude. Des patients ont été reportés dans de mauvaises strates lors de la randomisation et des données manquantes chez 19 patients, ce qui peut poser un problème de surestimation des différences. On peut noter également un faible recul dans cette étude puisqu'on a des données sur la médiane de survie de 8 mois.

On peut passer la parole à l'association

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut les faire rentrer. Bonjour Madame Gallant. On a présenté le dossier dans sa globalité. On n'a pas encore écouté les experts, mais on souhaite vous entendre avant. Si vous pouvez nous faire une petite présentation, cinq minutes à peu près, pour qu'il y ait éventuellement des questions derrière si cela est nécessaire.

M^{me} GALLANT.- Je vais vous faire une présentation très rapide parce que je n'ai pas préparé de présentation formelle. Aujourd'hui, dans l'hypertension artérielle pulmonaire, on a un certain nombre de traitements approuvés qui fonctionnent bien. Un patient qui a un niveau de gravité élevé doit normalement se retrouver avec un traitement par voie parentérale, à savoir soit à l'aide d'une pompe de perfusion en sous-cutané ou en intraveineuse selon la molécule. Certains malades, lorsque ces traitements ne suffisent plus, peuvent bénéficier d'une transplantation des deux poumons. Ce n'est pas le cas de tous les malades. Par ailleurs, quand je dis que les traitements fonctionnent bien, il se peut très bien que la maladie continue d'évoluer pour des raisons inhérentes à chaque personne. Lorsque la maladie continue d'évoluer, ces trois traitements ne suffisent plus. C'est dans cette situation-là, lorsque les médicaments ne sont plus suffisants car on ne peut pas augmenter les doses indéfiniment parce que les effets indésirables sont importants, que le SOTATERCEPT a toute sa place parce qu'il peut venir compléter l'action des trois autres classes thérapeutiques qui agissent en

synergie puisque c'est une nouvelle classe thérapeutique. Il n'y a donc pas d'incompatibilité entre le SOTATERCEPT et les précédents traitements.

Il y a un grand espoir de la part des malades parce que beaucoup espèrent ne plus avoir de pompe sous-cutanée ou intraveineuse, mais pour l'instant, ce n'est pas du tout ce qui est à l'ordre du jour. Ce qu'on veut, c'est continuer d'améliorer les patients en impasse thérapeutique, qui plafonnent et qui commencent à se détériorer. Si tout ce que je viens de dire n'est pas clair, notamment en termes de qualité de vie, etc., je suis disposée à répondre à toutes vos questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est parfait, vous avez été synthétiques et clairs. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci beaucoup de votre intervention. Est-ce que vous pouvez nous expliciter le fait que des patients en bithérapie – il y avait quelques patients en monothérapie – aient pu recevoir un placebo ? Est-ce que j'ai bien compris le schéma expérimental ? C'est en add-on du traitement antérieur ?

M^{me} GALLANT.- Oui, c'est en add-on.

M. le P^r LEGA.- Ce sont les patients qui échappent à un traitement ou que le clinicien n'était pas satisfait de la réponse, qui s'attendait à une amélioration ?

M^{me} GALLANT.- Les patients ne sont pas suffisamment améliorés.

M. le P^r LEGA.- Est-ce qu'un traitement qui a l'AMM aurait pu être proposé à certains patients plutôt que d'être inclus versus placebo ?

M^{me} GALLANT.- Si cela ne l'a pas été le cas, c'est forcément qu'il y a eu une contre-indication. Il se pourrait qu'il y ait eu des effets indésirables trop importants ou, selon les cas, le médicament ne pouvait pas être compatible. Sinon, les personnes n'auraient pas été mises dans cet essai. L'idée, c'est d'ajouter à un traitement qui est déjà maximal.

M. le P^r LEGA.- Merci beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est clair. Merci beaucoup. Il n'y a pas d'autres questions. On vous remercie beaucoup, Madame. Merci de votre contribution. Bonne fin de journée.

Madame Macey, c'est à vous.

M^{me} MACEY.- Bonjour. Dans le contexte de l'hypertension artérielle pulmonaire, c'est une maladie très sévère qui touche une population jeune et qui a une médiane de survie entre cinq et sept ans après le diagnostic. C'est une maladie sévère, cependant rare, avec une incidence de 6 cas par million d'adultes et par an et une prévalence autour de 50 cas par million d'habitants. C'est une maladie qui a un caractère invalidant dans le sens où elle peut donner certes des symptômes d'insuffisance respiratoire chronique, une dyspnée d'effort, la nécessité d'oxygène, mais c'est une maladie qui va plutôt se manifester dans les formes évoluées par des symptômes de défaillance cardiaque graves avec des risques de syncope et

des hémoptysies qui sont un facteur de gravité associé à une surmortalité. Il y a une réduction de la qualité de vie, que ce soit par la dyspnée d'effort ou les décompensations cardiaques droites. Le risque vital est un retentissement psychologique pour ces patients.

Il y a quatre voies connues de traitement d'hypertension artérielle pulmonaire, sachant que les IPDE5 et les analogues de guanylate cyclase agissent sur la même voie, donc ça fait trois voies. Toutes ces molécules ont démontré une amélioration sur les critères hémodynamiques, sur les critères cliniques de distance au test de marche de 6 min, un critère très important pour nous, et sur les critères de mortalité. On garde quand même une proportion non négligeable de patients en impasse thérapeutique.

On a des recommandations assez récentes pour le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire en fonction de la sévérité initiale de la pathologie, soit l'instauration d'une bithérapie pour les formes moins sévères, soit une trithérapie d'emblée. En cas de bon contrôle de la maladie, on ne revient pas en arrière. Par exemple, si une bithérapie a été instaurée et que l'on a un bon contrôle à la réévaluation, on maintient cette bithérapie, on ne cherche pas à diminuer la pression thérapeutique. Si jamais ce n'est pas suffisant, on passe à une trithérapie. Pour les patients qui sont déjà en trithérapie et qui n'ont pas un bon contrôle de leur maladie, se pose la question de la transplantation pulmonaire en sachant que c'est une thérapeutique du dernier recours avec des critères d'exclusion nombreux. Finalement, beaucoup de patients ne peuvent pas avoir accès à la transplantation pulmonaire parce qu'ils présentent des contre-indications, donc on se retrouve dans une impasse. Si on peut éviter la transplantation pulmonaire, c'est important aussi parce que c'est une thérapeutique qui n'est pas couronnée de succès à tous les coups.

Pour le caractère innovant du SOTATERCEPT, cela agit sur une nouvelle voie de signalisation de l'hypertension artérielle pulmonaire. En cela, c'est un traitement innovant. Dans les études, ce sont des patients qui présentent une HTAP, une hypertension pulmonaire du groupe 1. Ils ont exclu cependant les transplantés pulmonaires parce qu'on ne peut pas leur donner de l'IPDE5, les schistosomias, on en a très peu en France et le VIH à cause des interactions médicamenteuses. Sinon, c'était une population représentative des patients qu'on prend en charge dans les centres d'hypertension pulmonaire.

Pour le comparateur, le placebo, la question précédente, c'est vrai qu'on pouvait se poser la question, est-ce que pour les patients en bithérapie, avoir un placebo versus le traitement recommandé d'escalade thérapeutique, était justifié ? En effet, ce sont des patients qui étaient relativement stables depuis trois mois, qui avaient un traitement inchangé depuis trois mois. Pour ceux qui étaient sous trithérapie, finalement, c'était tout à fait adapté puisqu'on n'avait pas d'autres options thérapeutiques à leur proposer.

Les critères de jugement sont pertinents. Ce sont des critères associés à la mortalité dans l'hypertension artérielle pulmonaire, au test de marche de 6 minutes. Il y a aussi l'étude basée sur les résistances vasculaires pulmonaires qui sont aussi associées à la mortalité. La classe fonctionnelle de dyspnée, NYHA et les taux de BNP sont des critères associés à la mortalité dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Il n'y a pas de souci sur la pertinence clinique des critères de jugement. L'amélioration des 40 mètres au test de marche, cela peut sembler que ce n'est pas grand-chose, mais quand on est au-delà de 30 mètres, on a un gain significatif,

associé aussi à une amélioration de la survie. Sur l'amplitude d'amélioration, c'est vraiment important. Comme on l'a vu, il y avait quelques effets secondaires, qui n'étaient pas sévères. Il y avait notamment des événements de saignements importants.

Sur le plan de développement, je n'ai pas de choses particulières à dire. Les phases de développement ont été classiques avec des études de phase I qu'on n'a pas vues, de phase II, de phase III, entre double aveugle, contre placebo. C'étaient des études bien faites sur une large cohorte de patients, plus de 400. On a une efficacité sur tous les critères de jugement. Clairement, pour les patients qui sont au maximum de la prise en charge thérapeutique, excepté la transplantation pulmonaire, le SOTATERCEPT semble ajouter un bénéfice quand on est limité, quand on a tout tenté.

Dans le positionnement de cette molécule, on discute de l'accès précoce qui concerne uniquement les patients en impasse thérapeutique. On n'avait pas que des patients en impasse thérapeutique dans les essais dont on dispose. Cependant, on voit une amélioration chez ces patients aussi. Je pense que c'est vraiment une plus-value pour les patients sévères en impasse thérapeutique, malgré une anti-thérapie maximale, pour améliorer leur survie et différer au maximum l'indication d'une transplantation pulmonaire.

Les autres items, c'était la discussion pour plus tard sur l'AMM. Sur l'accès précoce, je pense que ça a vraiment un intérêt que les patients puissent en bénéficier le plus rapidement possible parce que malheureusement, on est un peu démunis chez ces patients jeunes.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. On passe la parole à Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Je vais essayer d'éviter les redites. On parle de l'HTAP, mais un seul groupe sur cinq de l'HTAP, sachant que les autres qui sont d'ailleurs beaucoup plus fréquentes, par exemple la classe 2, c'est après insuffisance du cœur gauche, la classe 3, c'est quand une maladie pulmonaire entraîne une hypoxémie chronique, etc. On ne se focalise que sur une classe qui est rare. On dit précapillaire, c'est-à-dire que le dommage se situe entre le cœur droit et le poumon. C'est surtout caractérisé par le fait que l'artère pulmonaire subit un remodelage. Vous allez voir une photo tout à l'heure, on comprend tout de suite la gravité potentielle de la chose. En ce qui concerne les étiologies, je suis sûr que tout le monde se rappelle l'étiologies du Médiator qui a diminué puisque, dieu merci, le médicament a été retiré.

La prévalence est faible, mais c'est une maladie grave. L'âge est jeune, la survenue, c'est vers la cinquantaine, grosso modo. La prédominance est largement féminine et la gravité est le témoin du fait que dans la prise en charge, la première question que l'on va se poser, c'est quel est le risque de mortalité à un an, pour dire que c'est une pathologie dont la gravité est similaire à celle de beaucoup de cancers. En ce qui concerne la physiopathologie, on est passé d'une conception de dommages endothéliaux à celle d'un phénotype de prolifération pseudo-tumorale. Sur la suivante, vous voyez à gauche la photo d'une artère pulmonaire normale, et à droite, une photo d'une artère pulmonaire d'HTAP. On conçoit que des vasodilatateurs n'auront pas un effet pérenne et changer drastiquement l'histoire naturelle de la maladie.

On a déjà parlé des médicaments qui existent. Ils sont tous à visée de l'endothélium, que ce

soit par l'endothéline, le monoxyde d'azote ou les prostaglandines, sachant qu'ils ont tous eu une valorisation modérée, sauf historiquement le FLOLAN, de la prostacycline en intraveineuse continue, qui a été évalué il y a une quinzaine d'années et qui avait eu une ASMR II parce que c'est le seul qui avait montré un avantage de survie.

Sur la suivante, à gauche, on voit un déséquilibre entre les médiateurs pro-proliférateurs qui sont en grisé, dans lesquels il y a en particulier l'activine et le GDF, tous des ligands de la super famille du TGF-beta, qui est le *bad guy* non seulement de l'hypertension pulmonaire et de la fibrose interstitielle pulmonaire. Ces médiateurs ne sont plus contrebalancés parce qu'il y a un genre de déficit des médiateurs anti-proliférateurs, en particulier un qui s'appelle le BMPR. Dans ce déséquilibre, le SOTATERCEPT est supposé capturer les médiateurs pro-prolifératifs sur la droite de la photographie.

Sur la suivante, c'est une étude qui a déjà été exposée, une HTAP classe 1. Les patients pouvaient avoir soit une mono, soit une bi, soit une trithérapie. Ils ont une trithérapie dans 62 % des cas. Pour répondre au commentaire de Jean-Christophe, je pense que c'est une maladie dont le pronostic est suffisamment grave pour que l'on n'attende pas nécessairement d'avoir tous les gens au taquet à la veille de la transplantation pulmonaire, d'autant que ce médicament a comme ambition de changer l'histoire naturelle de la maladie.

Le critère d'efficacité primaire, c'est le critère d'efficacité primaire de toutes les études de l'HTAP et il y avait une foultitude de critères secondaires. Le résultat sur le critère primaire, vous verrez une diapositive où on le compare aux autres médicaments, c'est + 49 mètres. Il y avait une différence entre la moyenne et la médiane. Il y avait aussi deux façons de présenter la médiane, je pense que Sylvie reviendra là-dessus. Il y a une ébauche d'effets sur la survenue d'événements cliniques, que ce soit le décès, l'aggravation fonctionnelle ou la transplantation pulmonaire sur un essai qui a inclus 323 patients. La tolérance, on en a déjà parlé. Il y a de l'épistaxis, un peu de polyglobulies, un peu de thrombopénies, voire un peu d'embolies, ce qui est paradoxal pour une molécule qui vise à diminuer la charge du ventricule droit. Cela reste des incidences tolérables. On peut considérer que la tolérance, eu égard à la gravité du pronostic, est relativement correcte.

Comment se positionne l'amélioration du test de marche de 6 min ? C'est la longueur de la flèche. Ceux qui sont entourés sont ceux qui avaient à peu près la même typologie de patients inclus, c'est-à-dire bi ou trithérapie ou monothérapie. La longueur de la flèche est comparable à d'autres médicaments dans la même situation. On est dans la même classe d'effets thérapeutiques.

En résumé, il faut être conscient que ce ne sont des résultats qu'à six mois. Il y a une amélioration fonctionnelle. Il y a une amélioration d'un certain nombre de marqueurs de retentissement du cœur droit. Il y a peut-être une amélioration de la morbi-mortalité, mais pour le moment, les chiffres sont faibles et le recul n'est pas suffisant pour être vraiment robuste.

Est-ce que ce médicament modifie l'histoire naturelle de la maladie ? Quand on regarde le schéma physiopathologique d'action du médicament, c'est un peu le rêve qu'on a. Pour le moment, on n'en est pas sûr dans la mesure où les quelques résultats de données à un an du

même essai montrent un plafonnement. Le futur le dira.

En ce qui concerne l'accès précoce, je rejoins ma collègue pour dire que c'est un oui aux quatre questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe la parole au Professeur Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais dire deux choses sur l'essai. La première, c'est que la population de l'accès précoce est une sous-population de l'essai qui n'a pas été anticipée par la stratification du tirage au sort, puisque la stratification sur les antécédents thérapeutiques, monothérapie versus trithérapie, ne correspond pas à l'indication revendiquée. Cela correspond à environ la moitié des malades inclus dans cette strate de trithérapie. Cela conduit à un possible biais de confusion puisqu'il n'y a pas eu une répartition aléatoire des traitements sur ces malades de cette indication particulière. On voit quelques différences qui n'ont peut-être pas l'air de jouer dans le même sens. Les malades du bras SOTATERCEPT sont un peu plus jeunes, ils marchent un peu moins longtemps, etc. Il y a des différences entre groupes qui peuvent ne pas être liées au hasard.

La deuxième chose qui m'a ennuyée dans cet essai, c'est le critère de jugement principal qui correspond à la variation d'une distance de marche sur 6 min par rapport à l'inclusion, telle qu'elle est mesurée à M6. On nous a donné des variations de médiane. Je ne sais pas si tout le monde sait que les moyennes, autant vous pouvez les additionner et les soustraire entre groupes, les médianes, ce n'est pas possible. On ne peut pas faire une différence de médiane, même si on a des tendances à le faire en survie. Cela n'a pas de sens de faire des soustractions de médiane. Ils ont utilisé un estimateur développé par Hodges et Lehman pour estimer la médiane d'une différence. Ce qui m'a gênée, ce n'est pas l'utilisation de cet estimateur puisqu'il est valide, c'est le fait qu'il y avait des données manquantes qu'ils ont remplacées par des valeurs qui me semblent aberrantes. Vous avez vu tout à l'heure, ils marchaient en moyenne 400 mètres. Et là, un malade qui avait une donnée manquante liée à une progression ou un décès, on leur a mis respectivement une valeur négative de moins 1 000 mètres pour les aggraver et de moins 2 000 mètres pour ceux qui sont décédés. Cela revient à dire que l'on fait une différence où ipso facto, ces malades, il y en a quand même 6 dans le bras placebo qui sont décédés, on leur a affecté une différence d'une valeur de moins 2 000, alors que les autres, on voyait plutôt 30 ou moins 1 à 5.

Vous allez me dire que ce n'est pas grave puisqu'on travaille sur des médianes. Quand même, l'estimateur de Hodges et Lehman consiste à calculer les différences deux à deux de tous les couples possibles de malades du bras placebo et du bras SOTATERCEPT. Cela fait 160 fois 163 couples possibles, je l'ai calculé, cela fait 26 080 mesures. Après, on fait la médiane de la distribution. Cela m'a gênée de voir qu'on mettait des valeurs aberrantes. Je trouve que comme méthode d'imputation, cela me semble assez étonnant.

De ce fait, la quantité d'effets mesurée de l'ordre de 40 mètres, je me suis demandé quelle était sa réalité, d'autant plus que c'était la pertinence clinique. J'ai vu dans la littérature que les différences cliniquement pertinentes sur la marche à 6 min étaient de l'ordre de 50 mètres. Je ne sais pas si l'expert veut revenir là-dessus.

La dernière chose, c'est toujours sur cette population sélectionnée pour l'accès précoce. J'ai eu l'impression qu'entre les malades, en fonction de l'histoire thérapeutique antérieure, il n'y a pas de test d'interaction. On n'a pas l'impression que les malades qui étaient sous double thérapie aient eu un effet vraiment très différent. Je me suis demandé si sélectionner cette sous-population ne conduisait pas à une perte de chance potentielle pour les autres. Les monothérapies ne sont que 4 et 9, donc on ne peut pas en dire grand-chose.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il y avait une question et des commentaires. Est-ce que, Madame Macey ou Serge, vous pouvez répondre sur le critère de jugement principal, l'évaluation de ce critère et la pertinence du critère des 40 mètres ? Madame Macey.

M^{me} MACEY.- Classiquement, on parle plutôt de 50 mètres dans la BPCO et dans d'autres pathologies respiratoires. Dans l'hypertension artérielle pulmonaire, on rabaisse le seuil autour de 30 mètres probablement en raison des effets observés avec les traitements testés antérieurement et qui ont obtenu l'AMM. On n'a jamais eu des effets positifs spectaculaires au-delà des 50 mètres de bénéfice au test de marche. Pourtant, on a une amélioration sur d'autres critères, de survie notamment, de critères hémodynamiques. Peut-être que pour l'hypertension artérielle pulmonaire, le seuil est inférieur à celui que l'on attend dans d'autres pathologies respiratoires, d'autres mécanismes.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci pour vos contributions. J'avais une question à Serge. Tu es assez péjoratif sur l'interprétation du critère composite d'événements cliniques où tu dis qu'il y aurait un effet lorsque tu t'adresses à cette sous-population qui fait l'objet de la demande d'accès précoce. Dans l'essai, c'est une analyse hiérarchique avec, une fois n'est pas coutume, une taille d'effet monstrueuse, avec un hazard ratio à 0,2.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai du mal à m'exprimer. Je voulais juste commenter le graphique que j'avais mis, que j'ai sorti de la publication du *New England*. Sinon, il n'y a aucun problème sur le fait que l'amélioration porte sur tous les critères pris en compte en termes de critères secondaires. Comme il y avait déjà eu plusieurs présentations, je voulais aller au plus court. Je voulais juste dire qu'en ce qui concerne la mortalité, c'est 2 versus 6. Il faut attendre un peu plus de temps pour avoir une vue robuste de ce critère-là.

Je voudrais en profiter pour rebondir sur ce que disait Sylvie. Je suis d'accord que le fait d'exclure les gens sous bithérapie peut être une potentielle perte de chance. On l'a déjà vu cela dans la mucoviscidose, cela n'a rien à voir, mais on a déjà vu le fait que les accès précoces ont un spectre plus étroit que l'indication de l'AMM et surtout des critères d'inclusion dans les essais cliniques. Je suis le premier à le regretter et on m'a déjà dit qu'on ne pouvait rien y faire.

M. le P^r LEGA.- Est-ce que c'est vrai de dire que l'on n'a quasiment jamais observé de réduction de mortalité dans tous les essais parce que les éléments sont trop rares et qu'on a vu plutôt sur des données de registre, l'effet global de ces molécules sur la mortalité ? Est-ce que c'est vrai de dire cela ? À part le FLOLAN peut-être.

M. le D^r KOUZAN.- L'évolution est tellement catastrophique qu'on ne laisse pas les gens sous placebo pendant très longtemps. Le TM6 peut sembler être trivial, mais on est dans une pathologie où dès que l'organisme commence à exiger quelque chose au-delà du repos, le fait que l'artère pulmonaire soit complètement coincée – je vais parler langage concierge – retentit tout de suite sur la capacité à l'effort. Derrière cela – je ne sais pas si tu te rappelles la photo de l'artère pulmonaire que j'ai montrée – le désordre est déjà catastrophique quand les gens arrivent en consultation avec un peu de dyspnées d'effort. Pour répondre à ta question, je pense que c'est un peu la même problématique que les cancers, à part les essais historiques. Le FLOLAN était un essai un peu historique. Pour les autres, il y a la capacité de switch assez précoce. C'est difficile de montrer un bénéfice sur la mortalité, mais probablement qu'après, si on prend la fréquence des transplantations, on arrivera à quelque chose qui ne sera peut-être pas comparatif, puisqu'il n'y aura pas de bras placebo au long cours.

Je ne sais pas si Madame Macey veut rajouter quelque chose.

M^{me} MACEY.- Je confirme la cinétique d'aggravation très rapide, cela peut aller très vite. On n'a pas cette dégradation progressive qui nous permet de prendre le temps d'ajuster les traitements. D'ailleurs, on fait souvent des greffes en super urgence dans ces situations d'hypertension artérielle pulmonaire. C'est une des causes.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT.- C'est la même question qu'un jour Christophe. Je voulais revenir sur l'impact potentiel sur l'histoire naturelle de la maladie. Qu'attend-on aujourd'hui d'un nouveau médicament de la HTAP ? Ce n'est pas qu'il diminue la résistance vasculaire pulmonaire, ce n'est pas qu'il allonge le périmètre de marche de 34 mètres en médium, ce n'est pas qu'il réduise de façon significative le NT-proBNP. Ce qu'on attend, c'est qu'il ait un impact sur la morbi-mortalité. Je ne suis pas sûr que les éléments que nous fournit l'étude STELLAR cela reste à l'heure soient très robustes puisqu'ils utilisent un critère qui est très composite. Ce qui ressort le plus dans ce critère composite, c'est l'élément le moins robuste, c'est-à-dire les nécessités, du moins les besoins de modification d'intensification du traitement de base. Comme on l'a dit à l'instant, les décès sont peu nombreux, 2 contre 6. Quelle est la signification pour des chiffres qui sont quand même relativement faibles ? Tout cela sur une durée de 24 mois.

Je voulais rappeler que les derniers médicaments de l'HTAP qui ont été évalués par la commission, à part SOTATERCEPT, avaient été capables de produire des essais de morbi-mortalité, des essais comparatifs de 700 à 1 100 patients, c'était le cas pour le SELEXIPAG et sur des durées de suivi relativement prolongées de 70 à 110 semaines. Ma question, est-ce que le plan de développement du SOTATERCEPT prévoit un vrai essai de morbi-mortalité qui permettra de répondre à cette question qui me semble la vraie question aujourd'hui pour un nouveau médicament de l'HTAP ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, il n'y a pas ce type d'étude prévue à ce jour, à notre connaissance.

M. le P^r DAUBERT.- Mais qui a été faite avec d'autres produits ?

M. le D^r KOUZAN.- Je ne vis pas avec la même notion que toi. Pour moi, le SELEXIPAG, on lui a mis un SMR faible et une ASMR V.

M. le P^r DAUBERT.- Le bénéfice sur le composite était lié uniquement aux composantes faibles. La mortalité n'était pas différente, mais c'est une étude qui a été désignée comme une étude de morbi-mortalité.

M. le D^r KOUZAN.- C'est pareil, c'est le composite. Dans le composite, il y a le décès, ni plus, ni moins. Aujourd'hui, aucun des médicaments, sauf le FLORAN il y a 15 ans, n'a montré un effet sur la survie, malheureusement.

M. le P^r DAUBERT.- Je suis bien d'accord avec toi. Mais ce qu'on attend d'un nouveau médicament aujourd'hui, c'est qu'il ait un impact sur l'histoire naturelle.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord, c'est l'espoir de tous. Je ne peux qu'approuver ce que tu dis. C'est notre espoir. Mais si cet espoir n'est pas rempli, on se contentera de ce petit incrément qui rajoutera quand même quelque chose. Peut-être, je tire des plans sur la comète, donner cet anti-TGF-bêta beaucoup plus tôt, est-ce que ça influencerait sur l'histoire naturelle de la maladie ? Dieu seul le sait. Je suis tout à fait d'accord avec le fait que l'attente, c'est une modification de la mortalité.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Lorsqu'on s'est intéressé à la mucoviscidose, on a eu un tel effet qu'on a réduit, de façon significative, le nombre de greffes pulmonaires. Là, peut-être que l'effet n'est pas suffisant pour diminuer, mais peut-être qu'on pourrait imaginer que... La dynamique de l'effet, il y a un effet dans le temps. Si véritablement on peut prolonger les patients jusqu'au point que l'on diminue, voire que l'on annule, le nombre de transplantations pulmonaires, on s'approchera d'une certaine vérité, même si on finit tous par mourir, les uns ou les autres. Ça, c'est sûr.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dernière question, Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci. J'avais une question sur le composite. Il y a à la fois la dégradation et le recours à un traitement de secours. C'est une question pour nos cliniciens. Pour vous, vous admettez un point clinique, une pertinence qui est différente par rapport à ça ? Jean-Claude, de manière très intelligente, pose la question dans le composite qui est la question de savoir si les événements ont à peu près le même poids. Je ne suis pas capable de dire s'il n'y a pas de *clinical worsening*, j'imagine que c'est un changement dans la classe OMS versus l'intensification des traitements. En tant que cliniciens, est-ce que vous considérez que ça mesure à peu près les mêmes effets ou que c'est différent ?

M. le D^r KOUZAN.- Je suis en train de relire le critère composite. Il y avait amélioration de TM6 supérieure à 30, NT-proBNP ou maintien, place fonctionnelle. Personnellement, je ne suis pas capable de dire si le maintien d'un BNP inférieur à 300 a la même valeur qu'un maintien de classe fonctionnelle 2. C'est sûr que cela mélange de la biologie paraclinique et de la clinique.

C'est la critique de tous critères composites, me semble-t-il.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Madame Macey.

M^{me} MACEY.- C'est vrai que ces aggravations de ces critères peuvent faire passer les patients dans des risques intermédiaires autres avec un pronostic complètement différent. Cela a quand même un impact, ces variations qui ne semblent pas forcément importantes. Cela change de classe et de pronostic les patients. C'est assez lourd de conséquences quand on a une aggravation de la classe de dyspnée, une augmentation du BNP ou une réduction du test de marche parce qu'on bascule dans une classe avec une surmortalité qui augmente de façon importante pour les intermédiaires hauts et les risques élevés.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- En plus, le premier critère n'était pas composite parce qu'il fallait avoir les trois respectés. Ce n'était pas l'un ou l'autre. Il fallait que les patients atteignent l'ensemble des trois paramètres. Ce critère n'était pas composite.

M. le P^r LEGA.- Peut-être pas du même. C'était l'avant-dernier, je crois, dans l'évaluation.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Mais là, il n'y a pas de composante biologique. C'est le délai d'inscription sur la liste de transplantation, sur la nécessité d'une septostomie atriale, l'hospitalisation liée à une aggravation, la progression de la HTAP, le décès. Ta question, c'était quoi ?

M. le P^r LEGA.- Quand on n'est pas clinicien, c'est dur de dire dans quelle mesure le poids pour le patient est différent ou pas. Augmenter la dose des traitements intraveineux de 10 %, j'imagine que ce n'est quand même pas une super nouvelle. Je dirais à un cardiologue d'augmenter la dose de diurétique de 40 mg de furosémide, ça correspond à quoi, il n'y a qu'un clinicien qui peut répondre.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On va s'arrêter là. On va vous remercier, Madame Macey. On va vous demander de vous déconnecter. Je vous souhaite une bonne fin d'après-midi et merci de votre éclairage.

Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais ajouter un tout petit commentaire. Tous les critères secondaires étaient cohérents. Sylvie, merci d'avoir rappelé le fait que tous les critères dans le premier critère composite, c'étaient des critères qui font basculer du faible risque de mortalité à un an au risque moyen à tous les autres critères. Je pense qu'on a autre chose qu'un effet qu'on pourrait dire *spurious*, je ne sais pas comment dire en français. Sur le TM6. Il y a vraiment un impact réel sur l'artère pulmonaire. On espère que cet impact se traduira quand il y aura un recul plus important. Je pense que la critique majeure du dossier en l'état actuel, c'est qu'on a un suivi à six mois, on n'a pas un suivi à deux ans. On espère que cela se traduira plus tard par un bénéfice sur la mortalité et la morbidité.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il nous semblait cohérent de suivre les propositions de Serge et d'accepter l'accès précoce. On va voter oui ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants, il y a 20 voix pour l'autorisation d'accès précoce et une abstention.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup.